RENATA MONTES DOURADO ABULÉ

**Avaliação do volume e índices vasculares placentários
pela ultrassonografia tridimensional em
gestações com restrição grave de crescimento fetal**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção de título de Mestre em Ciências

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientadora: Dra. Lisandra Stein Bernardes
Ciampi de Andrade

São Paulo

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Abulé, Renata Montes Dourado

Avaliação do volume e índices vasculares placentários pela ultrassonografia tridimensional em gestações com restrição grave de crescimento fetal / Renata Montes Dourado Abulé. -- São Paulo, 2015.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Obstetrícia e Ginecologia.

Orientadora: Lisandra Stein Bernardes Ciampi de Andrade.

Descritores: 1.Placenta 2.Ultrassonografia Doppler 3.Imagem tridimensional
4.Circulação placentária 5.Retardo do crescimento fetal 6.Gravidez

USP/FM/DBD-512/15

Dedico este trabalho

Aos meus pais, **Helena e Carlos**,
pelo exemplo de honestidade e perseverança.
Com muita dedicação e carinho, ensinaram-me a sempre
buscar o caminho correto e a lutar pelos meus sonhos.
Meu amor e gratidão serão eternos.

A **Azélio**, meu grande amor e amigo.

À minha doce **Cecília**.

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Marcelo Zugaib**, digníssimo Professor Titular da Disciplina de Obstetrícia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela acolhida neste serviço e oportunidade de realizar o presente estudo.

À **Dra. Lisandra Stein Bernardes**, pela criatividade, paciência e orientação que contribuíram para a realização deste trabalho e também para o desenvolvimento de minha carreira profissional.

À **Dra. Rossana Pucineli Vieira Francisco**, pela orientação, apoio e exemplo e pelas valiosas contribuições no exame da qualificação.

À **Dra. Carla Fagundes Silva de Paula** pela gentileza, orientação e disponibilidade que foram essenciais para o desenvolvimento deste trabalho.

Aos doutores **Regina Schultz** e **Mário Henrique Burlacchini de Carvalho**, pela atenção dispensada no exame de qualificação e pelas sugestões que muito contribuíram para a conclusão deste trabalho.

Ao **Dr. Seizo Miyadahira** e a **Dra. Renata Lopes Ribeiro** pelas orientações e contribuição durante o projeto, sobretudo, na fase de avaliação das pacientes.

Às amigas **Janaina Damázio Negrão**, **Karen Hettfleisch** e **Mariana Azevedo Carvalho**, pela amizade e companhia nas tardes de ambulatório e momentos importantes da vida. A participação de vocês foi essencial para a realização deste trabalho e tornou tudo mais leve e alegre.

Às queridas **Amanda Amaral, Maria Claudia Nogueira, Marisa Takeno, Julianny Cavalheiro Nery, Lorena Mesquita Batista Caldas, Ana Paula Dias Alves e Giovana Farina Doro** por dividirem aprendizados na carreira e na vida.

Aos estagiários e pós-graduandos da Medicina Fetal, pela convivência e aprendizado.

A todos os assistentes da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, pelos ensinamentos e exemplos que contribuíram para a realização deste trabalho e para minha formação profissional.

Aos médicos residentes, pela contribuição na seleção das pacientes e apoio durante a fase de avaliação delas.

À Sra. Lucinda Cristina Pereira, secretária da pós-graduação, por sua paciente e competente ajuda em prazos e atos burocráticos.

À equipe de enfermagem da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, pela colaboração e disponibilidade.

Aos funcionários Alan, Willian e Raquel, pela colaboração necessária a realização deste trabalho.

Às gestantes que, mesmo em momento de fragilidade e apreensão, durante a internação hospitalar, se disponibilizaram a contribuir com a realização deste trabalho. A participação de vocês permitiu muito mais que crescimento profissional e científico: foi fundamental para meu crescimento como pessoa.

Normalização adotada

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*.

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a edição. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

AGRADECIMENTOS

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE GRÁFICOS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DE LITERATURA	7
2.1 Avaliação da placenta pela ultrassonografia tridimensional	8
2.1.1 Valores de normalidade do volume placentário	17
2.1.2 Valores de normalidade dos índices de vascularização placentária.	21
2.1.3 Volume placentário em gestações com Restrição do Crescimento Fetal.....	26
2.1.4. Índices de vascularização placentária em gestações com restrição do crescimento fetal	28
2.2 Correlação de parâmetros placentários pela ultrassonografia tridimensional com dopplervelocimetria bidimensional	35
3 OBJETIVOS	39
4 PACIENTES E MÉTODOS	41
4.1 Pacientes.....	42
4.1.1 Seleção e seguimento das pacientes	42
4.1.1.1 Critérios de inclusão	42
4.1.1.2 Critérios de exclusão.....	43
4.2 Método.....	43
4.2.1 Datação da gestação	43
4.2.2 Avaliação da biometria fetal:	44
4.2.3 Estudo dopplervelocimétrico bidimensional	45
4.2.4 Avaliação tridimensional da placenta e análise dos índices de vascularização	46
4.2.5 Avaliação após o nascimento	47
4.2.6 Análise estatística	47
4.2.6.1 Volume placentário	48
4.2.6.1.1 Classificação do volume placentário: normal x diminuído	48

4.2.6.1.2	Avaliação do volume placentário por idade gestacional	48
4.2.6.1.3	Avaliação do volume placentário por peso fetal.....	49
4.2.6.2	Índices de vascularização placentária	49
4.2.6.3	Correlação do volume e índices de vascularização placentários com dopplervelocimetria bidimensional	49
5	RESULTADOS.....	51
5.1	Resultados gerais.....	52
5.2	Análise do volume e vascularização placentária	54
5.3	Correlação dos parâmetros placentários com dopplervelocimetria materna	61
5.4	Correlação dos parâmetros placentários com dopplervelocimetria de artéria umbilical	63
6	DISCUSSÃO	64
6.1	Avaliação do volume placentário em gestações com restrição de crescimento fetal	65
6.2	Avaliação dos índices vasculares placentários em gestações com restrição de crescimento fetal.....	67
6.3	Correlação de parâmetros placentários com dopplervelocimetria de artérias uterinas em gestações com restrição de crescimento fetal.....	70
6.4	Correlação de parâmetros placentários com dopplervelocimetria de artéria umbilical em gestações com restrição de crescimento fetal.....	71
6.5	Particularidades do presente estudo	72
7	CONCLUSÕES	75
8	ANEXOS	78
	Anexo A - Percentis de volume placentário, em cm ³ , estimado pela ultrassonografia tridimensional, de acordo com a idade gestacional	79
	Anexo B - Percentis de volume placentário, em cm ³ , estimados pela ultrassonografia tridimensional, de acordo com o peso fetal estimado	80
	Anexo C - Aprovação do projeto pela Comissão de Ética	81
	Anexo D - Solicitação de inclusão da pesquisadora no projeto à Comissão de Ética.....	82
	Anexo E – Aprovação de inclusão da pesquisadora no projeto pela Comissão de Ética.....	83
	Anexo F – Características dos casos avaliados	84
9	REFERÊNCIAS.....	86

LISTAS

ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

2D	Bidimensional
3D	Tridimensional
CA	Circunferência Abdominal
CC	Circunferência Cefálica
CCN	Comprimento Cabeça-Nádega
CF	Comprimento do Fêmur
cm	centímetro
cm ³	centímetro cúbico
DBP	Diâmetro Biparietal
DOF	Diâmetro Occiptofrontal
DP	Desvio-padrão
<i>et al.</i>	e outros
EUA	Estados Unidos da América
g	grama (s)
GE	<i>General Eletric</i>
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

IF	Índice de Fluxo
IG	Idade Gestacional
IP	Índice de Pulsatilidade
IV	Índice de Vascularização
IVF	Índice de Vascularização e Fluxo
MHz	mega-hertz
ml	mililitro
mm	milímetro
p	Nível de significância
P 3	Percentil 3
P 10	Percentil 10
P 50	Percentil 50
PFE	Peso Fetal Estimado
PIG	Pequeno para a Idade Gestacional
r	Coeficiente de correlação
RCF	Restrição de Crescimento Fetal
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
US	Ultrassonografia
VOCAL	Virtual Organ Computer-Aided Analysis
VP	Volume placentário

FIGURAS

Figura 1 -	Medida do volume placentário pela técnica multiplanar	9
Figura 2 -	Captação da imagem da placenta pela ultrassonografia tridimensional com <i>power</i> Doppler pelo método VOCAL.....	10
Figura 3 -	Ajuste do cursor de medida e início do delineamento manual da placenta (plano 1) pela ultrassonografia tridimensional com <i>power</i> Doppler pelo método VOCAL.....	10
Figura 4 -	Rotação por ângulo de 30° com delineamento manual da placenta (plano 2) pela ultrassonografia tridimensional com <i>power</i> Doppler pelo método VOCAL.....	11
Figura 5 -	Rotação por ângulo de 30° com delineamento manual da placenta (plano 3) pela ultrassonografia tridimensional com <i>power</i> Doppler pelo método VOCAL.....	11
Figura 6 -	Rotação por ângulo de 30° com delineamento manual da placenta (plano 4) pela ultrassonografia tridimensional com <i>power</i> Doppler pelo método VOCAL.....	12
Figura 7 -	Rotação por ângulo de 30° com delineamento manual da placenta (plano 5) pela ultrassonografia tridimensional com <i>power</i> Doppler pelo método VOCAL.....	12
Figura 8 -	Rotação por ângulo de 30° com delineamento manual da placenta (plano 6) pela ultrassonografia tridimensional com <i>power</i> Doppler pelo método VOCAL.....	13
Figura 9 -	Cálculo automático do volume placentário em cm ³ e dos índices de vascularização placentária (histograma <i>power</i> Doppler) pela ultrassonografia tridimensional com <i>power</i> Doppler pelo método VOCAL	13
Figura 10 -	Representação esquemática dos índices de vascularização ao <i>power</i> Doppler tridimensional	14
Figura 11 -	Amostra vascular placentária utilizando a ultrassonografia tridimensional em gestação de 32 semanas e 2 dias. Uma amostra esférica é obtida entre as placas basal e coriônica ..	15
Figura 12 -	Resultado da análise do histograma do volume esférico obtido mostrado automaticamente na tela.....	16

Figura 13 -	Análise de correlação entre volume placentário (cm ³) e idade gestacional (semanas).....	20
Figura 14 -	Comparação entre os volumes placentários em gestações normais e de fetos com restrição de crescimento fetal.....	27
Figura 15 -	Índices vasculares placentários de fetos restritos (círculos abertos) avaliados no gráfico do valor esperado para índices vasculares placentários $\pm 1,5$ DP	31

TABELAS

Tabela 1 -	Estudos com valores de normalidade para o volume placentário pela ultrassonografia tridimensional.....	16
Tabela 2 -	Média, desvio-padrão e mediana dos volumes placentário e fetal.....	17
Tabela 3 -	Estudos com valores de normalidade dos índices de vascularização placentária pela ultrassonografia tridimensional.....	21
Tabela 4 -	Distribuição dos valores médios dos índices vasculares segundo a idade gestacional	24
Tabela 5 -	Parâmetros de vascularização placentária: percentis 10, 50 e 90.....	25
Tabela 6 -	Valores dos percentis 10, 50 e 90 dos índices vasculares placentários	26
Tabela 7 -	Mediana dos índices vasculares placentários de fetos normais e fetos com restrição de crescimento fetal acima de 32 semanas	32
Tabela 8 -	Análise comparativa entre os índices vasculares placentários em gestações normais e com restrição de crescimento fetal (RCF).....	33
Tabela 9 -	Índices vasculares placentários em gestações normais e com restrição de crescimento fetal (RCF), de acordo com localização da amostra na placenta (central/ periférica) e quando desconsiderada a localização (média).....	34
Tabela 10 -	Estudos que avaliaram índices de vascularização placentária pela ultrassonografia tridimensional em fetos com restrição de crescimento fetal	37
Tabela 11 -	Características maternas e fetais do grupo de estudo.....	52
Tabela 12 -	Mediana (mínimo - máximo) para parâmetros placentários....	54
Tabela 13 -	Análise de correlação dos parâmetros placentários com a idade gestacional.....	55
Tabela 14 -	Frequência de parâmetros placentários normal e diminuído e comparação por teste de Chi quadrado com população controle (De Paula et al., 2008; 2009)	60

Tabela 15 -	Análise de correlação do índice de pulsatilidade médio de artérias uterinas e parâmetros placentários.....	61
Tabela 16 -	Parâmetros placentários de acordo com a presença de incisura bilateral em artérias uterinas	62
Tabela 17 -	Correlação entre índice de pulsatilidade de artéria umbilical e parâmetros placentários corrigida pela idade gestacional ...	63

GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Volume placentário (cm ³) em gestações com restrição do crescimento fetal grave.....	56
Gráfico 2 -	Índice de vascularização (%) em gestações com restrição do crescimento fetal grave.....	57
Gráfico 3 -	Índice de fluxo em gestações com restrição do crescimento fetal grave.....	58
Gráfico 4 -	Índice de vascularização e fluxo em gestações com restrição do crescimento fetal grave.....	59

RESUMO

Abulé RMD. *Avaliação do volume e índices vasculares placentários pela ultrassonografia tridimensional em gestações com restrição grave de crescimento fetal* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

INTRODUÇÃO: A restrição de crescimento fetal (RCF) representa uma das principais complicações da gravidez e está associada a elevadas taxas de morbimortalidade perinatal. A frequência de desfechos desfavoráveis neonatais está diretamente relacionada à gravidade da RCF, sendo que os casos de pior evolução estão relacionados com peso abaixo do percentil 3. O mecanismo do crescimento fetal não está totalmente esclarecido, mas resulta da interação entre potencial genético de crescimento e fatores placentários, maternos e ambientais. Dentre os fatores etiológicos, o desenvolvimento anormal da placenta e a diminuição da perfusão uteroplacentária são as principais causas de RCF. Este estudo teve por objetivo avaliar volume e índices de vascularização placentários, por meio da ultrassonografia tridimensional (US3D), em gestações com RCF grave, e as correlações dos parâmetros placentários com valores de normalidade e dopplervelocimetria materno-fetal. **MÉTODOS:** Foram avaliadas 27 gestantes cujos fetos apresentavam peso estimado abaixo do percentil 3 para a idade gestacional. Por meio da US3D, utilizando-se a técnica VOCAL, foram mensurados o volume placentário (VP) e os índices vasculares: índice de vascularização (IV), índice de fluxo (IF) e índice de vascularização e fluxo (IVF). Os dados foram comparados com a curva de normalidade para a idade gestacional e peso fetal descrita por De Paula e cols. (2008, 2009). Desde que os volumes placentários variam durante a gravidez, os valores observados foram comparados com os valores esperados para a idade gestacional e peso fetal. Foram criados os índices volume observado/ esperado para a idade gestacional (Vo/e IG) e volume placentário observado/ esperado para o peso fetal (Vo/e PF). Os parâmetros placentários foram correlacionados com índice de pulsatilidade (IP) médio de (AUt) e IP de artéria umbilical (AU), e avaliados segundo a presença de incisura protodiastólica bilateral em AUt. **RESULTADOS:** Quando comparadas à curva de normalidade, as placentas de gestação com RCF grave apresentaram VP, IV, IF e IVF significativamente menores ($p < 0,0001$ para todos os parâmetros). Houve correlação inversa estatisticamente significativa da média do PI de AUt com o Vo/e IG ($r = -0,461$, $p = 0,018$), IV ($r = -0,401$, $p = 0,042$) e IVF ($r = -0,421$, $p = 0,048$). No grupo de gestantes que apresentavam incisura protodiastólica bilateral de artérias uterinas, Vo/e IG ($p = 0,014$), Vo/e PF ($p = 0,02$) e IV ($p = 0,044$) foram significativamente mais baixos. Nenhum dos parâmetros placentários apresentou correlação significativa com IP de AU. **CONCLUSÕES:** Observou-se que o volume e os índices de vascularização placentários apresentam-se diminuídos nos fetos

com RCF grave. IP médio de AUT apresenta correlação negativa com Vo/e IG, IV e IVF, e Vo/e IG, Vo/e PF e IV apresentaram-se reduzidos nos casos de incisura bilateral. Não houve correlação significativa dos parâmetros placentários com IP de AU.

Descritores: placenta; ultrassonografia Doppler; imagem tridimensional; circulação placentária; retardo do crescimento fetal; gravidez.

ABSTRACT

Abulé RMD. *Three-dimensional sonographic assessment of placental volume and vascularization in pregnancies complicated by severe fetal growth restriction* [Dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2015.

INTRODUCTION: Fetal growth restriction (FGR) is a major complication of pregnancy and it is associated with high rates of perinatal morbidity and mortality. The frequency of neonatal adverse outcome is directly related to the severity of FGR and the cases of poor prognosis are related to weight below the 3rd percentile. Abnormal placental development and decreased uteroplacental perfusion is one of the main causes of FGR. This study aimed to evaluate placental volume and vascular indices by three-dimensional ultrasonography (3DUS) in pregnancies with severe FGR, and their correlation with normal values and maternal-fetal doppler. **METHODS:** We studied 27 pregnant women whose fetuses had estimated weight below the 3rd percentile for gestational age. Placental volume (PV) and placental indices- vascularity index (VI), flow index (FI) and vascularization and flow index (VFI)- were measured by the 3DUS using the VOCAL technique. These were compared to volume and vascularization normogram described by De Paula e cols. (2008, 2009). Since placental volumes vary throughout pregnancy, the observed values were compared to the expected values at the gestational age and to fetal weight. The observed-to-expected placental volume ratio for gestational age (PVR-GA) and the observed-to-expected placental volume ratio for fetal weight (PVR-FW) were calculated. Placental parameters were correlated with uterine arteries (UtA) mean pulsatility index (PI) of umbilical artery(UA) PI and they were also evaluated according to the presence of bilateral protodiastolic notch in UtA. **RESULTS:** Compared to normal curve, the placentas of severe FGR pregnancies showed PV, VI, FI and VFI significantly lower ($p < 0,0001$ for all parameters). There was a statistically significant inverse correlation of UtA mean PI to PVR-GA ($r = -0,461$, $p = 0,018$), VI($r = -0,401$, $p = 0,042$) and VFI($r = -0,421$, $p = 0,048$). In the group of women who had bilateral protodiastolic notch in UtA, PVR-GA ($p = 0,014$), PVR-FW ($p = 0,02$) and VI ($p = 0,044$) were significantly lower. None of placental parameters correlated significantly with UA PI. **CONCLUSIONS:** Volume and placental vascularization indices are decreased in fetuses with severe FGR. UtA mean PI has a negative correlation with PVR-GA, VI and VFI, and PVR-GA, PVR-FW and VI are decreased in cases with UtA bilateral notch. There was no correlation of placental parameters to UA PI.

Descriptors: placenta; ultrasonography Doppler; imaging three-dimensional; placenta circulation; fetal growth retardation; pregnancy.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A restrição de crescimento fetal representa uma das principais complicações da gravidez e está associada a elevadas taxas de morbimortalidade perinatal ^{1 2}. A frequência de desfechos desfavoráveis neonatais está diretamente relacionada à gravidade da restrição de crescimento fetal, ou seja, maior taxa de complicações perinatais são encontradas quanto menor o percentil de peso ao nascer. Os casos de pior evolução estão relacionados com peso abaixo do percentil 3³. Evidências atuais indicam que as adaptações do feto ao aporte nutricional inadequado podem levar a alterações metabólicas permanentes, relacionando-se a patologias na idade adulta, tais como diabetes, dislipidemia, hipertensão arterial e coronariopatias ^{4, 5}.

O mecanismo exato do crescimento fetal não está totalmente esclarecido, mas sabe-se que ele resulta da interação entre o potencial genético de crescimento e fatores placentários, maternos e ambientais. Dentre os fatores etiológicos, o desenvolvimento anormal da placenta e a diminuição da perfusão uteroplacentária são as principais causas de restrição do crescimento fetal ⁶.

A placenta tem papel fundamental no adequado desenvolvimento fetal. Ela desempenha inúmeras funções, entre elas, garantir a ocorrência de trocas gasosas, o transporte de nutrientes ao feto, a excreção de metabólicos, a produção de hormônios e enzimas ⁷.

A placenta inicia sua formação com a implantação do blastocisto, em torno do 6º ao 8º dia após a concepção. Ocorrem a diferenciação do trofoblasto, a invasão do tecido materno pelas células trofoblásticas e o remodelamento vascular materno. Em gestações normais, nota-se o aumento progressivo e contínuo do volume e fluxo sanguíneo placentários até o termo ⁷. Tal processo é fundamental para promover as trocas metabólicas necessárias para o desenvolvimento fetal ⁸.

Nos casos que cursam com restrição do crescimento fetal, o estudo da placenta pode revelar sinais sugestivos de patologia, representados por menor volume e peso e alterações vasculares, inclusive nos casos em que há alteração hemodinâmica fetal, representada por alterações na dopplervelocimetria materno-fetal⁹⁻¹¹.

A ultrassonografia é um método não invasivo que permite a avaliação de diversos parâmetros placentários. Pela ultrassonografia bidimensional, a placenta é usualmente avaliada, segundo sua espessura e maturidade¹², inclusive seu volume. No entanto, com o advento e o desenvolvimento da ultrassonografia tridimensional, o volume placentário pode ser avaliado de forma mais precisa^{13, 14}.

O desenvolvimento de novas tecnologias permitiu a combinação do uso do *power Doppler* associado à ultrassonografia tridimensional. A partir de então, tornou-se possível o estudo da arquitetura vascular placentária, que pode inclusive ser avaliada quantitativamente¹⁵⁻¹⁸. Para a avaliação quantitativa da vascularização, são utilizados os seguintes índices: Índice de Vascularização (IV), Índice de Fluxo (IF) e Índice de Vascularização e Fluxo (IVF).

Clinicamente, a avaliação ultrassonográfica tridimensional do volume e da vascularização placentária pode fornecer conhecimentos a respeito do desenvolvimento normal da placenta, assim como de desfechos gestacionais relacionados a processo de placentação deficiente. Alguns autores avaliaram o emprego desses métodos na predição de desfechos desfavoráveis, tais como desenvolvimento de pré-eclâmpsia, descolamento prematuro de placenta e restrição de crescimento fetal¹⁹⁻²¹. Tais estudos foram realizados principalmente no primeiro trimestre ou no início do segundo trimestre da gestação.

Até o momento, poucos estudos foram realizados para avaliar a placenta pela ultrassonografia tridimensional em gestações, cujos fetos já sabidamente apresentavam restrição de crescimento intrauterino.

Em 2008, Guiot *et al.* avaliaram, pelo método da “amostra vascular placentária”, fetos com crescimento normal e com restrição de crescimento, entre 23 e 37 semanas de gestação. Os resultados demonstraram que o índice de vascularização e o índice de vascularização e fluxo foram significativamente menores nos casos de fetos restritos, cuja dopplervelocimetria da artéria umbilical estava alterada. O índice de fluxo mostrou-se reduzido somente em casos de restrição do crescimento fetal associado a fluxo diastólico final ausente em artérias umbilicais ²².

Em 2009, Noguchi *et al.* avaliaram, pelo método da “amostra vascular placentária”, fetos com restrição de crescimento, entre 22 e 39 semanas de gestação. Os resultados mostraram índice de vascularização, índice de fluxo e índice de vascularização e fluxo significativamente menores no grupo de fetos com restrição do crescimento intrauterino ²³.

Pomorrski *et al.*, em 2012, avaliaram, pelo método VOCAL, fetos com restrição do crescimento entre 22 e 42 semanas, comparados com àqueles com crescimento adequado. Referidos autores constataram que o volume e todos os índices de vascularização placentários estavam significativamente reduzidos no grupo de fetos restritos ²⁴.

Ainda, em 2012, Luria *et al.* avaliaram gestações entre 25 a 38 semanas, pelo método da “amostra vascular placentária”. Os resultados desse trabalho mostram que todos os índices de vascularização placentários estão reduzidos no grupo de fetos restritos quando comparados ao grupo daqueles com crescimento normal. Verificou-se ainda que a redução dos índices vasculares correlacionou-se com a gravidade da restrição de crescimento ²⁵.

Em 2014, Artunc Ulkumen *et al.* avaliaram gestantes entre 24 e 40 semanas, comparando pacientes cujos fetos apresentavam peso estimado abaixo do percentil 10 para a curva de normalidade e fetos normais. O método utilizado foi o delineamento placentário total pela técnica VOCAL. Os autores observaram volume placentário significativamente menor no grupo com restrição de crescimento, correlacionando com o peso fetal estimado,

diâmetro biparietal, circunferência craniana, circunferência abdominal, comprimento do fêmur e dopplervelocimetria de artéria umbilical. Os índices vasculares não foram avaliados ²⁶.

Esses estudos, diferem entre si quanto à metodologia utilizada: técnica da “amostra vascular placentária” em que apenas algumas regiões placentárias são avaliadas, ou método VOCAL, quando a placenta é avaliada em sua totalidade, sendo possível a estimativa de seu volume e a análise dos índices vasculares de todo o órgão. Além disso, não há padronização da regulação dos parâmetros dopplervelocimétricos do aparelho de ultrassonografia, o que influencia os resultados ^{27, 28}. Devido às diferenças metodológicas, a comparação entre esses estudos encontra limitações. No entanto, encontramos em todos os estudos, que gestações cujos fetos apresentam restrição de crescimento intrauterino cursam com redução no volume e parâmetros vasculares placentários à ultrassonografia tridimensional.

Na Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, alguns estudos avaliaram a placenta utilizando a ultrassonografia tridimensional.

Em 2008 e 2009, De Paula *et al.* avaliaram gestantes normais, determinando valores de normalidade para volume e índices vasculares placentários em nosso meio ^{29, 30}. Além de contribuir para o entendimento do desenvolvimento placentário, a existência de uma curva de normalidade confeccionada em nosso meio apresenta grande oportunidade para o estudo do comportamento dos parâmetros placentários em gestações associadas a doenças maternas que cursam com insuficiência placentária.

De Almeida Pimenta *et al.*, em 2014, compararam o volume e a vascularização placentária de gestantes hipertensas com gestantes saudáveis. Utilizaram para isso o método VOCAL pela ultrassonografia tridimensional. O volume placentário não apresentou diferença entre o grupo de pacientes hipertensas e o grupo controle. No entanto, índice de

vascularização e índice de vascularização e fluxo estavam significativamente reduzidos nas gestações complicadas com doença hipertensiva ³¹.

O conhecimento atual sugere que a avaliação adequada da placenta pode ser útil para o diagnóstico e prognóstico de gestações que cursam com insuficiência placentária, importante causa de restrição de crescimento fetal, sobretudo em suas formas extremas. Diante de tais evidências e da escassez de dados sobre placentas de fetos restritos, decidimos avaliar com a ultrassonografia tridimensional, o volume e a vascularização placentária de fetos com restrição de crescimento nas formas com maior gravidade e verificar se há correlação desses parâmetros placentários com a dopplervelocimetria fetal e materna.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2 Revisão da literatura

2.1 Avaliação da placenta pela ultrassonografia tridimensional

A ultrassonografia é um método não invasivo que permite a avaliação de diversos parâmetros placentários.

Por meio da ultrassonografia bidimensional, a placenta pode ser observada como uma massa granular e acinzentada, discretamente ecogênica partir da 12^a semana. Essa ultrassonografia inclui a avaliação da anatomia, localização, implantação, tamanho, espessura e maturidade placentária ¹² e, certamente, é suficiente para a avaliação rotineira da placenta na maioria das gestações normais. No entanto, com o desenvolvimento da ultrassonografia, surgiu a tridimensional, que mostrou-se superior na avaliação da morfologia, relação espacial e estimativa do volume placentário. Segundo Riccabona *et al*, a ultrassonografia tridimensional permite estimar volumes de diferentes órgãos, com maior precisão, do que a bidimensional, sendo o método mais acurado para a avaliação de volumes irregulares como a massa placentária ^{13, 14}.

Os primeiros estudos que analisaram o volume placentário pela ultrassonografia tridimensional utilizaram o método multiplanar ^{19, 32, 33} que consiste na divisão da imagem adquirida em planos de espessura pre-determinada e no delineamento das bordas de cada um desses planos. O volume é calculado automaticamente pelo aparelho a partir dos planos delineados (Figura 1). Tal método demanda tempo considerável para a execução.

Figura 1 - Medida do volume placentário pela técnica multiplanar – adaptado de Hafner *et al* ¹⁹.

Estudos posteriores utilizaram a técnica VOCAL para o cálculo do volume placentário ^{29, 34-36}. O método VOCAL (Virtual Organ Computer-aided Analysis) é baseado na rotação de um objeto sobre o seu eixo, em ângulos predefinidos, com o delineamento de suas bordas pelo examinador. No final desse processo, o equipamento disponibiliza a imagem de todo o objeto, com o cálculo do seu volume (Figura 2 a 9). Além de ser mais rápido que o multiplanar, esse método permite ao examinador ajustes e correções posteriores no volume obtido ³⁷.

Figura 2 - Captação da imagem da placenta pela ultrassonografia tridimensional com *power Doppler* pelo método VOCAL

Figura 3 - Ajuste do cursor de medida e início do delineamento manual da placenta (plano 1) pela ultrassonografia tridimensional com *power Doppler* pelo método VOCAL

Figura 4 - Rotação por ângulo de 30° com delineamento manual da placenta (plano 2) pela ultrassonografia tridimensional com power Doppler pelo método VOCAL

Figura 5 - Rotação por ângulo de 30° com delineamento manual da placenta (plano 3) pela ultrassonografia tridimensional com power Doppler pelo método VOCAL

Figura 6 - Rotação por ângulo de 30° com delineamento manual da placenta (plano 4) pela ultrassonografia tridimensional com *power Doppler* pelo método VOCAL

Figura 7 - Rotação por ângulo de 30° com delineamento manual da placenta (plano 5) pela ultrassonografia tridimensional com *power Doppler* pelo método VOCAL

Figura 8 - Rotação por ângulo de 30° com delineamento manual da placenta (plano 6) pela ultrassonografia tridimensional com *power Doppler* pelo método VOCAL

Figura 9 - Cálculo automático do volume placentário em cm³ e dos índices de vascularização placentária (histograma *power Doppler*) pela ultrassonografia tridimensional com *power Doppler* pelo método VOCAL

O desenvolvimento de novas tecnologias permitiu a combinação do uso do *power Doppler* associado à ultrassonografia tridimensional. A partir de então, tornou-se possível o estudo da arquitetura vascular placentária, que pode, inclusive, ser avaliada quantitativamente ¹⁵⁻¹⁸. Para a avaliação quantitativa da vascularização, são utilizados os seguintes índices: Índice de Vascularização (IV), Índice de Fluxo (IF) e Índice de Vascularização e Fluxo (IVF). O volume tridimensional é formado por unidades básicas chamadas *voxels*, sendo que cada uma delas contém informações sobre a escala de cinza e de cor. O índice de vascularização, expresso em porcentagem, representa a relação entre o número de *voxels* coloridos no total de *voxels* do órgão estudado e indica a concentração de vasos sanguíneos, ou seja, a porcentagem do órgão que apresenta-se vascularizado. O índice de fluxo representa, em uma escala de 0 a 100, a média do valor *color* de todos os *voxels* coloridos, e representa a intensidade de fluxo sanguíneo no segmento estudado. O índice de vascularização e fluxo expressa a combinação dos dois índices previamente descritos de acordo com a razão $(IV \times IF) / 100$, representando a porcentagem de tecido vascularizado e com fluxo na amostra (Figura 10).

Figura 10 - Representação esquemática dos índices de vascularização ao *power Doppler* tridimensional

O cubo representa a amostra avaliada. Os pontos coloridos ilustram os *voxels*. A intensidade de um ponto vermelho depende da amplitude do sinal que é relacionado à escala de cores. A flecha amarela mostra a amplitude média do sinal. Os pontos amarelos representam os *voxels* balanceados pela intensidade de fluxo. IV: índice de vascularização; IF: índice de fluxo; IVF: índice de vascularização e fluxo – Adaptado de Pairleitner, 1999 ³⁸.

A avaliação dos índices de vascularização placentária pode ser realizada por técnicas distintas. Na técnica da “amostra vascular placentária”, um volume esférico é obtido como uma amostra da placenta, incluindo toda sua espessura (da camada basal à coriônica); desse modo, pode-se avaliar diversas amostras, mas não a vascularização placentária total (Figuras 11 e 12). Na técnica do delineamento placentário total, todo o órgão é delineado pelo examinador conforme técnica descrita para o volume placentário, sendo os índices vasculares calculados para toda a placenta (Figuras 2 a 10). Nas duas técnicas, o programa VOCAL automaticamente calcula a escala de cinza e os índices vasculares (IV, IF e IVF). A técnica de delineamento placentário total permite a avaliação do volume e da vascularização da placenta como um todo, contemplando a variabilidade de perfusão existente nas diferentes regiões do órgão^{22, 25}.

Figura 11 – Amostra vascular placentária utilizando a ultrassonografia tridimensional em gestação de 32 semanas e 2 dias. Uma amostra esférica é obtida entre as placas basal e coriônica – Hata, 2011¹⁴

Figura 12 - Resultado da análise do histograma do volume esférico obtido mostrado automaticamente na tela – Hata, 2011 ¹⁴

2.1.1 Valores de normalidade do volume placentário

Alguns estudos propuseram determinar curvas de normalidade para o volume placentário, diferindo em técnica utilizada e idades gestacionais (Tabela 1).

Tabela 1- Estudos com valores de normalidade para o volume placentário pela ultrassonografia tridimensional

Autor	Ano	n	Idade Gestacional (semanas)	Método
Hafner ³²	2001	356	15 a 17	Multiplanar
Zalud e Shaha ³⁴	2007	199	14 a 25	VOCAL
De Paula ²⁹	2008	295	12 a 40	VOCAL
Nardoza ³⁶	2009	70	7 a 10 6/7	VOCAL
Pomorski ³⁹	2014	100	22 a 41	VOCAL

n = Número de pacientes avaliadas

Hafner *et al.*³², em 2001, avaliaram 356 mulheres com o objetivo de definir a evolução dos volumes fetal e placentário entre 15 e 17 semanas. Foram avaliadas gestações únicas, de fetos normais, em aparelho Voluson™ 650, Kretz Technik, com transdutor volumétrico de 3,5 MHz, pelo método multiplanar. As aquisições e as definições de volumes placentário e fetal foram obtidas por dois examinadores diferentes e para 40 fetos foi testada a correlação inter e intraobservador. Para estabelecer a relação entre volume placentário e volume fetal, foi criado o quociente volume fetal/volume placentário e a análise de regressão foi realizada para analisar a relação entre volume fetal, volume placentário e o quociente placentário/fetal para a idade gestacional.

Durante as três semanas avaliadas, a média do volume placentário aumentou 2,6% (de 111,1 para 114 ml), a média do volume fetal aumentou 13% (de 67,8 para 76,6 ml) e o quociente volume fetal/ placentário aumentou de 0,63 para 0,69 (Tabela 2). A variação do volume placentário no período mostrou maior variação ao acaso, demonstrando pouca correlação com a idade gestacional.

Tabela 2 - Média, desvio-padrão e mediana dos volumes placentário e fetal – Adaptado de Hafner *et al.*, 2011³²

Semanas de gestação	n	Volume placentário (ml)			Volume fetal (ml)		
		média	DP	mediana	média	DP	mediana
15	96	111,1	23,4	110	67,8	11	67
16	243	118,9	25,3	117	71,7	12,7	70
17	17	114	22	106	76,6	16,1	74
Total	356	116,5	24,9	115	70,9	12,6	69

Os autores discutem que diante do pequeno aumento de volume que a placenta apresenta em relação ao aumento do volume fetal, no período observado e daí até o fim da gestação (referem que o volume placentário aumenta apenas quatro vezes, enquanto o volume fetal aumenta 50 vezes até o termo), a placenta, nessa fase precoce da gestação, já deve ter apresentado seu maior potencial de crescimento. Visto que fetos pequenos estão relacionados com placentas pequenas e fetos grandes com maiores volumes placentários, os autores argumentam que o quociente volume fetal/volume placentário, nessa fase, pode ser instrumento útil na avaliação de gestações sob risco para desenvolvimento de fetos macrossômicos ou pequenos para a idade gestacional, com a vantagem da facilidade de avaliação do volume placentário em idades gestacionais mais precoces.

Zalud e Shaha, em 2007 ³⁴, avaliaram 199 gestações únicas, sem complicações, com o objetivo de determinar curva de normalidade para os volumes da placenta e artérias espiraladas (definido como a área hipoeoica com espessura de 1 cm imediatamente abaixo da placenta). As avaliações foram realizadas entre 14 e 25 semanas, sendo as pacientes agrupadas a cada 2 semanas de idade gestacional. Foi utilizado aparelho Voluson™ 730, GE, com transdutor volumétrico de 3,5 MHz, pelo método VOCAL. O volume placentário variou de 77,7 a 213,9 cm³ e o volume das artérias espiraladas variou entre 47,9 e 108,7 cm³. Os autores concluem que o volume da placenta e das artérias espiraladas adjacentes à placenta aumenta com a idade gestacional, no período observado, e que os dados obtidos poderiam servir de valores de normalidade para futuras pesquisas a respeito do volume placentário em gestações com complicações relacionadas à insuficiência placentária.

Em nosso meio, De Paula *et al.*, em 2008 ²⁹, estabeleceram curva de referência para o volume placentário. Foram avaliadas 295 gestações sem complicações, entre 12 e 40 semanas. O aparelho utilizado foi Voluson™ 730, GE, Milwaukee, com transdutor volumétrico de 4-8 MHz, pelo método VOCAL. A aquisição volumétrica da placenta excluiu a decídua basal e os vasos maternos. Os volumes placentários foram analisados segundo a idade

gestacional e o peso fetal estimado pela fórmula de Hadlock. A média do volume placentário, apresentou variação normal sendo de 83 cm³ a 427,7 cm³ entre 12 e 40 semanas. O volume placentário apresentou correlação significativa com a idade gestacional ($r= 0,572$ e $p< 0,001$). Derivou-se uma equação matemática para representar a reta de regressão linear para o cálculo do volume placentário esperado, em cm³, para a idade gestacional, em semanas:

$$\text{Volume placentário} = -64,68 + 12,31 \times \text{Idade Gestacional}$$

Os percentis 10, 50 e 90 do volume placentário para a idade gestacional foram definidos (Anexo A).

O volume placentário também apresentou correlação significativa com a idade gestacional ($r= 0,505$ e $p< 0,001$) e a equação matemática foi obtida por regressão linear para o cálculo do volume placentário esperado, em cm³, para o peso fetal, em gramas:

$$\text{Volume da placenta} = 94,19 + 0,09 \times \text{Peso Fetal Estimado}$$

Os percentis 10, 50 e 90 do volume placentário, segundo o peso fetal, foram definidos e encontram-se no anexo B.

Em 2009, Nardoza *et al.*³⁶ avaliaram 70 gestações únicas com o objetivo de estabelecer valores de normalidade para o volume placentário e sua correlação com a medida de CCN entre 7 semanas e 10 semanas e 6 dias. Os exames foram realizados por via endovaginal, em aparelhos Medison (SONOACE 8000 Live e ACCUVIX XQ), com transdutor volumétrico endocavitário de 4-9 MHz. Para o cálculo do volume foi utilizada a técnica VOCAL. A média dos volumes placentários obtidos variaram entre 3,4 a 36,3 cm³ para medidas de CCN entre 9 e 40 mm. Houve correlação positiva entre volume placentário e medida do CCN, que foi definida pela fórmula: Volume placentário = $1,738 \times \exp(0,076 \times \text{CRL})$. Os autores discutem que o

estabelecimento de valores normais para o volume placentário, em idade gestacional precoce poderia ser útil na investigação de gestações sob risco aumentado para abortamentos e aneuploidias.

Em 2014, Pomorski *et al.* ³⁹, com o objetivo de definir valores de normalidade para volume e vascularização placentária, avaliaram 100 gestações únicas normais, entre 22 e 41 semanas de idade gestacional. Para tal estudo, foi utilizado o aparelho de ultrassonografia Voluson E8 Expert, GE Medical Systems, equipado com transdutor volumétrico abdominal de 4-8 MHz. O método VOCAL foi utilizado para a aferição do volume placentário. Não houve diferença significativa entre a localização placentária e o volume placentário. Os autores encontraram forte correlação entre o volume placentário e a idade gestacional ($r= 0,84$, $p< 0,001$) (Figura 13). O volume placentário pode ser definido em função da idade gestacional pela seguinte equação obtida por regressão linear: Volume placentário esperado (cm^3)= $-116,4 + 12,985 \times \text{idade gestacional (semanas)}$.

Figura 13 - Análise de correlação entre volume placentário (cm^3) e idade gestacional (semanas) – Pomorski, 2014 ³⁹

2.1.2 Valores de normalidade dos índices de vascularização placentária

Alguns estudos foram realizados para observar o comportamento dos índices vasculares pela ultrassonografia tridimensional em gestações normais. Esses estudos diferem quanto às idades gestacionais avaliadas e as técnicas utilizadas (Tabela 3).

Tabela 3 - Estudos com valores de normalidade dos índices de vascularização placentária pela ultrassonografia tridimensional

Autor	Ano	n	Idade Gestacional (semanas)	Técnica	Correlação de índices vasculares com idade gestacional
Yu ⁴⁰	2003	100	20 a 40	Delineamento placentário total	IV, IF e IVF variam com IG
Mercé ¹⁶	2005	99	14 a 40	Amostra vascular placentária	IV, IF e IVF variam com IG
Zalud e Shada ⁴¹	2007	199	14 a 25	Delineamento placentário total	IV, IF e IVF variam com IG
De Paula ³⁰	2009	295	12 a 40	Delineamento placentário total	IV, IF e IVF não variam com IG
Guimarães Filho ⁴²	2010	283	26 a 35	Delineamento placentário total	IV e IVF não variam com IG. IF varia com IG
Pomorski ³⁹	2014	100	22 a 41	Delineamento placentário total	IV, IF e IVF não variam com IG

n = Número de pacientes avaliadas, IV= índice de vascularização, IF= índice de fluxo, IVF= índice de vascularização e fluxo.

Em 2003, Yu *et al.*⁴⁰ avaliaram 100 gestações únicas, entre 20 e 40 semanas, sem complicações, com o objetivo de observar a evolução dos índices vasculares, a ultrassonografia tridimensional para as diferentes idades gestacionais. Os exames foram realizados em aparelho de ultrassonografia Voluson 530D, Medison-Kretz, Seoul-Zipf, Korea-Austria, com transdutor abdominal de 5-7 MHz. Os índices vasculares foram avaliados pela técnica VOCAL e correlacionados com a idade gestacional, parâmetros biométricos fetais (DBP, DOF, CC, CA, F e peso fetal estimado). Os autores encontraram correlação dos índices vasculares com a idade gestacional, de acordo com as seguintes equações de regressão linear:

$$VI = 0,27107 \times IG - 4,02748 \quad (r = 0,84, p < 0,0001)$$

$$FI = 0,56115 \times IG + 34,28945 \quad (r = 0,49, p < 0,001)$$

$$VFI = 0,15663 \times IG - 2,53810 \quad (r = 0,82, p < 0,0001).$$

Houve também correlação positiva entre os índices vasculares e os parâmetros biométricos fetais supracitados, com valores de $p < 0,005$.

Em 2005, Mercé *et al.*¹⁶ avaliaram 99 gestações únicas sem complicação, entre 14 e 40 semanas de idade gestacional. A técnica utilizada por esses autores foi a da amostra vascular placentária, sendo uma única amostra esférica da placenta avaliada pelo programa VOCAL, sendo calculados os índices vasculares. O estudo demonstrou aumento progressivo e significativo de todos os índices vasculares com a idade gestacional, sendo de maior significância para o FI ($r = 0,58$) e menor significância para o VI ($r = 0,29$). O VFI comportou-se como uma combinação dos dois índices anteriores, uma vez que deriva da combinação deles. Este estudo apresenta os valores de índices placentários para uma amostra isolada da placenta.

Zalud *et al.*⁴¹, em 2007, avaliaram 295 gestações únicas, sem complicações entre 14 e 25 semanas, com o objetivo de definir valores normais para os índices vasculares placentários pela ultrassonografia

tridimensional no segundo trimestre. Os exames foram realizados em aparelho Voluson 730, General Eletric, Milwaukee, EUA. O programa VOCAL foi utilizado para o cálculo dos índices vasculares e a placenta inteira foi avaliada. As pacientes foram avaliadas em subgrupos com intervalos de duas semanas de idade gestacional. Os índices vasculares apresentaram distribuição normal e suas médias podem ser observadas na tabela 4.

Tabela 4 - Distribuição dos valores médios dos índices vasculares segundo a idade gestacional – adaptado de Zalud e Shada ⁴¹

Idade gestacional (semanas)	N	IV	IF	IVF
14-15	12	11,43	37,44	4,77
16- 17	59	11,86	39,14	4,81
18- 19	76	13,68	38,74	5,48
20- 21	26	13,12	39,9	5,42
22- 23	17	12,13	39,02	4,86
24- 25	9	14,63	40	6,06

n = Número de pacientes avaliadas, IV= índice de vascularização, IF= índice de fluxo, IVF= índice de vascularização e fluxo.

Em nosso meio, De Paula *et al.* ³⁰ avaliaram 295 gestações únicas e sem complicações, com o objetivo de avaliar os índices vasculares entre 12 e 40 semanas de idade gestacional. As pacientes foram avaliadas em aparelhos de ultrassonografia Voluson 730 Expert, GE, Milwaukee, USA, com transdutor volumétrico de 4-8 MHz. A placenta inteira foi avaliada. Os índices vasculares foram obtidos pelo do programa VOCAL. Os autores encontraram distribuição normal dos índices vasculares, os quais não apresentaram correlação estatisticamente significativa com a idade gestacional (Índice de vascularização e idade gestacional: $r= 0,03$, $p= 0,61$; Índice de fluxo e idade gestacional: $r= 0,03$, $p= 0,58$. Índice de vascularização e fluxo e idade gestacional: $r= 0,06$, $p= 0,27$). Os índices

vasculares mostraram-se constantes ao longo da gestação, sendo definidos os percentis 10, 50 e 90 (Tabela 5).

Tabela 5 - Parâmetros de vascularização placentária: percentis 10, 50 e 90 - adaptado de De Paula³⁰

Parâmetros de Vascularização Placentária	Percentil 10	Percentil 50	Percentil 90
IV	7,91	15,54	24,63
IF	37,01	42,44	48,14
IVF	3,31	7,08	12,01

IV= índice de vascularização, IF= índice de fluxo, IVF= índice de vascularização e fluxo.

Em 2010, Guimarães Filho *et al.*⁴², com o objetivo de estabelecer os valores dos índices de vascularização placentária pela ultrassonografia tridimensional, avaliaram 283 gestações sem complicações, entre 26 e 35 semanas. A placenta toda foi avaliada e os índices vasculares obtidos pelo do programa VOCAL. Não houve correlação entre a idade gestacional e o índice de vascularização ($p= 0,390$) e o índice de vascularização e fluxo ($p= 0,053$). Para o índice de fluxo houve correlação linear com a idade gestacional ($p= 0,004$).

Em 2014, Pomorski *et al.*³⁹, com o objetivo de definir valores de normalidade para volume e vascularização placentária, avaliaram 100 gestações únicas normais, entre 22 e 41 semanas de idade gestacional. Para tal estudo, foi utilizado o aparelho de ultrassonografia Voluson E8 Expert, GE Medical Systems, equipado com transdutor volumétrico abdominal de 4-8 MHz. O método VOCAL, com delineamento total da placenta, foi utilizado para a aferição do volume placentário e índices de vascularização placentários. Não foi encontrada diferença significativa entre a localização placentária e os índices de vascularização placentária. Os autores não encontraram correlação entre a idade gestacional e os índices vasculares placentários. O coeficiente de correlação de Pearson para IV, IF

e IVF forma respectivamente os seguintes: $r = 0,17$ ($p = 0,08$), $r = -0,03$ ($p = 0,76$) e $r = 0,12$ ($p = 0,22$). Os valores correspondentes aos percentis 10, 50 e 90 para os índices vasculares encontram-se na tabela 6.

Tabela 6 - Valores dos percentis 10, 50 e 90 dos índices vasculares placentários – Adaptado de Pomorski *et al*, 2014³⁹

Índice placentário	Percentil 10	Percentil 50	Percentil 90
IV	6,1	11,6	21
IF	38,5	47	53,5
IVF	2,9	5,7	9

IV; índice de vascularização; IF: índice de fluxo; IVF: índice de vascularização e fluxo.

2.1.3 Volume placentário em gestações com Restrição do Crescimento Fetal

Alguns estudos avaliaram o volume placentário como fator de predição para o desenvolvimento de restrição de crescimento fetal.

Em 1998, Hafner¹⁹ determinou que o volume placentário entre 16 e 23 semanas teria uma sensibilidade de 53,5% na predição de RCF e peso ao nascimento abaixo do percentil 10.

Posteriormente, o mesmo grupo avaliou que a medida do volume placentário no primeiro e segundo trimestre de gestação permitiria identificar invasão trofoblástica prejudicada e ajudar na predição do desenvolvimento de restrição de crescimento fetal e pré-eclâmpsia^{43, 44}.

No entanto, apenas dois estudos avaliaram o volume placentário de fetos que já apresentavam restrição de crescimento intrauterino: Pomorski, em 2012²⁴ e Artunc Ulkumen²⁶.

Pomorski *et al.*²⁴ avaliaram 120 gestações entre 22 a 42 semanas, sendo 100 fetos com crescimento adequado pela curva de peso e 20, com peso fetal estimado abaixo do percentil 10 para a idade gestacional. Como houve diferença estatística entre as idades gestacionais dos dois grupos,

foram selecionadas 55 pacientes do grupo de fetos com crescimento normal para a comparação com os fetos restritos. As gestantes avaliadas nesse estudo eram saudáveis, sendo que no grupo de fetos restritos apenas quatro delas eram tabagistas, 1 com histórico de abortamento de repetição e 1 desenvolveu hipertensão gestacional. Foi utilizado aparelho Voluson E8 Expert GE, com transdutor volumétrico de frequência entre 4-8 MHz. Foi utilizada a técnica VOCAL para o cálculo de volume placentário. A média do volume placentário foi de $334,87 \pm 67,15 \text{ cm}^3$, no grupo com crescimento normal, e de $242,45 \pm 67,15 \text{ cm}^3$ no grupo com RCF. No grupo com crescimento normal, a média do volume placentário foi de $92,42 \text{ cm}^3$ maior do que no grupo com restrição de crescimento fetal (Figura 14). Os autores calcularam ainda que a sensibilidade do volume placentário para diferenciar gestações com fetos normais daquelas com fetos restritos seria de 60%, com especificidade de 80%. Diante dos achados, os autores discutem que a avaliação do volume placentário poderia ser uma ferramenta para diferenciar fetos com crescimento intrauterino normal daqueles com restrição.

Figura 14 - Comparação entre os volumes placentários em gestações normais e de fetos com restrição de crescimento fetal – adaptado de Pomorski, 2012²⁴

Artunc Ulkumen *et al.* ²⁶ avaliaram 148 gestantes entre 24 e 40 semanas. O grupo controle foi formado por 60 gestantes saudáveis cujos fetos apresentavam crescimento normal. O grupo de estudo foi formado por 48 gestantes cujos fetos apresentavam o peso estimado abaixo do percentil 10 para a curva de normalidade; dentre essas gestantes, apenas 3 apresentaram pré-eclâmpsia. Outras patologias maternas foram excluídas do estudo. Foi utilizado aparelho Voluson 730 Pro GE, com transdutor volumétrico de frequência entre 3-5 MHz. Foi utilizada a técnica VOCAL para o cálculo de volume placentário. A média do volume placentário foi de $370,98 \pm 97,84 \text{ cm}^3$, no grupo controle, e de $278,50 \pm 63,68 \text{ cm}^3$, no grupo de estudo, sendo, significativamente menor no grupo com RCIU ($p= 0,004$). Volume placentário correlacionou-se com o peso fetal estimado ($r= 0,319$, $p= 0,003$), diâmetro biparietal ($r: 0,346$, $p: 0,002$), circunferência craniana ($r: 0,269$, $p: 0,019$), circunferência abdominal ($r= 0,324$, $p= 0,002$), comprimento do fêmur ($r= 0,328$, $p= 0,004$) e dopplervelocimetria de artéria umbilical ($r= -0,244$, $p= 0,017$). Os autores calcularam ainda que, para volumes placentários abaixo de 195 cm^3 , a sensibilidade do volume para diferenciar gestações com fetos normais daquelas com fetos restritos seria de 24%, com especificidade de 92%. Diante dos achados, os autores discutem que o volume placentário utilizado teria grande capacidade de identificar os resultados verdadeiros- negativos de uma população de fetos saudáveis.

2.1.4 Índices de vascularização placentária em gestações com restrição do crescimento intrauterino

Em 2008, Guiot *et al.* ²², com o objetivo de investigar os índices dopplervelocimétricos à ultrassonografia tridimensional, em gestações normais e com restrição de crescimento fetal, avaliaram 45 pacientes, entre 23 e 37 semanas de idade gestacional. Para esse estudo foi utilizado aparelho de ultrassografia Voluson 730 Expert, GE, EUA, equipado com transdutor abdominal de 5-7 MHz. A técnica utilizada para a obtenção dos

índices vasculares foi a da amostra vascular placentária, sendo obtidas cinco amostras esféricas de cada placenta. Após a obtenção dessas amostras, os dados foram avaliados pelo programa VOCAL, e os índices vasculares, calculados. Das 45 pacientes avaliadas, 15 foram utilizadas como grupo controle e apresentavam crescimento fetal normal e Doppler normal de artérias uterinas e umbilical e 30 pacientes apresentavam fetos com restrição de crescimento e Doppler anormal de artérias uterinas (índice de resistência $> 0,58$). Restrição de crescimento fetal foi definido com circunferência abdominal abaixo do percentil 10 ou velocidade de crescimento abaixo do percentil 10⁴⁵ e peso ao nascimento abaixo do percentil 10. As pacientes com restrição de crescimento foram divididas conforme a dopplervelocimetria de artéria umbilical, sendo subdivididas em grupos com Doppler normal (9 casos), Doppler alterado mas com fluxo diastólico final presente (9 casos) e Doppler alterado e fluxo diastólico final ausente (12 casos). Os resultados mostram grande variação entre as diferentes amostras da mesma placenta, sendo o índice de fluxo (IF) o parâmetro com menor variação entre as amostras. Os índices vasculares não apresentaram correlação significativa com a idade gestacional. Os fetos com restrição do crescimento apresentaram índice de vascularização e índice de vascularização e fluxo significativamente menores do que os do grupo controle, apenas nos casos de Doppler de artéria umbilical alterado. O índice de fluxo apresentou redução significativa nos fetos restritos quando comparados ao grupo controle apenas naquele com fluxo diastólico final ausente, ou seja, nos casos de maior gravidade.

Noguchi *et al.*²³, em 2009, avaliaram 13 pacientes saudáveis, cujos fetos apresentavam restrição de crescimento, entre 22 e 39 semanas. Restrição de crescimento foi definida por peso abaixo do percentil 10 para a curva de peso local. Como controle, avaliaram 208 fetos normais, entre 12 e 40 semanas, com peso fetal estimado normal, definido entre percentis 10 e 90. Foi utilizado para a avaliação ultrassonográfica aparelho Voluson 730 Expert, GE, EUA, com transdutor abdominal de 2-5 MHz. A avaliação tridimensional da vascularização placentária foi avaliada pela amostra

vascular placentária, sendo obtidas 9 a 12 amostras de cada placenta. Os índices vasculares placentários foram calculados pelo programa VOCAL e a média dos valores obtidos para cada índice foi usada para análise. A partir do grupo dos fetos normais, os autores obtiveram valores de normalidade para os índices vasculares com os quais os fetos restritos foram comparados. Os fetos com restrição apresentaram índices abaixo de 1,5 desvios-padrão em 61,5% dos casos para o IV, 7,7% para FI e em 46,2% dos casos para o IVF (Figura 15).

Figura 15 - Índices vasculares placentários de fetos restritos (círculos abertos) avaliados no gráfico do valor esperado para índices vasculares placentários $\pm 1,5$ DP – Noguchi²³

Os autores constataram que, acima de 32 semanas, os índices vasculares não apresentaram correlação significativa com a idade gestacional. A partir desse dado, optaram por avaliar apenas os fetos acima de 32 semanas, comparando os índices vasculares de 10 fetos com

restrição com 79 fetos com normais. Nessa nova análise, os três índices vasculares foram significativamente menores no grupo de fetos com restrição do crescimento (Tabela 7).

Tabela 7 - Mediana dos índices vasculares placentários de fetos normais e fetos com restrição de crescimento acima de 32 semanas – Adaptado de Noguchi²³

	IV	IF	IVF
Fetos Normais	8,00	32,41	2,71
Fetos RCF	2,12	27,04	0,68
<i>P</i>	< 0,01	< 0,01	< 0,01

IV: índice de vascularização, IF: índice de fluxo, IVF: índice de vascularização e fluxo, RCF: restrição de crescimento fetal.

Em 2012, Pomorski *et al.*²⁴, conduziram um estudo com o objetivo de avaliar a diferença entre o volume e os índices vasculares placentários em gestações de fetos normais e naquelas cujos fetos apresentavam restrição de crescimento. Foi utilizado aparelho Voluson E8 Expert, GE, com transdutor volumétrico de frequência entre 4-8 MHz e os autores utilizaram a técnica de delineamento total da placenta para a avaliação da vascularização placentária. O programa VOCAL foi utilizado para o cálculo dos índices placentários. Foram avaliadas 120 gestantes, sendo 20 com restrição de crescimento fetal (peso fetal abaixo do percentil 10), com idades gestacionais entre 29 e 40 semanas. No grupo controle, foram avaliadas 100 gestantes sem patologias, com fetos com crescimento normal entre 22 e 42 semanas. Como houve diferença significativa entre as idades gestacionais entre os grupos, foi criado um subgrupo de 55 gestantes com fetos normais, com idade gestacional semelhante ao apresentado pelo grupo com fetos restritos, sendo esse subgrupo utilizado para as comparações dos índices vasculares. Os autores observaram que os três índices vasculares encontravam-se significativamente reduzidos nas gestações de fetos restritos quando comparados ao subgrupo de gestações normais. (Tabela 8).

Tabela 8 - Análise comparativa entre os índices vasculares placentários em gestações normais e com restrição de crescimento fetal (RCF) – adaptado de Pomorski ²⁴

Índice vascular	Gestações normais (n= 55)	Gestações com RCF (n= 20)	P
IV (1)	13,7 (3,80 -33,0)	5,75 (0,60- 14,50)	< 0,001
IF (2)	46,55 ± 6,48	40,93± 7,25	0,02
IVF (1)	6,0 (1,30 - 15,0)	2,25 (0,30- 7,70)	< 0,001

IV índice de vascularização, IF índice de fluxo, IVF índice de vascularização e fluxo

¹Mediana (variação dos valores), p calculado por teste de Mann- Whitney

²Média +/- desvio-padrão, p calculado por teste t de Student para variáveis independentes.

Luria *et al.* ²⁵, em 2012, avaliaram 40 gestantes saudáveis entre 25 a 38 semanas, sendo 20 gestações cujos fetos apresentavam crescimento fetal normal e 20, abaixo do percentil 5 para a curva de crescimento local. As pacientes foram examinadas em aparelho Voluson E8 (GE, Zipf, Austria), equipado com transdutor abdominal de 3,5 MHz. Foi utilizada a técnica da amostra vascular placentária e os índices vasculares foram calculados pelo programa VOCAL. Foram avaliadas 6 amostras esféricas da cada placenta: 3 centrais e 3 periféricas, sendo utilizadas para análise as médias para cada localização. Os autores avaliaram a variação dos índices de acordo com a localização da amostra na placenta. O índice de fluxo apresentou coeficiente de variação menor que 0,2, mostrando pouca variação intraplacentária. Já o índice de vascularização e o índice de vascularização e fluxo apresentaram coeficientes de variação de 0,9 e 1,1, respectivamente, sugerindo maior variabilidade intraplacentária. Não houve diferença entre os coeficientes de variação intraplacentária para os grupos de fetos normais e restritos. Os autores não encontraram correlação significativa dos índices vasculares com a idade gestacional. O grupo de fetos restritos apresentou todos os índices vasculares – IV, IF e IVF- significativamente mais baixos do que o grupo controle, quando avaliadas as amostras periféricas ou quando a localização da amostra não foi considerada (Tabela 9). Foi encontrada correlação positiva entre os três índices vasculares placentários e a gravidade da

restrição de crescimento, avaliada pelo percentil de peso ao nascimento; os coeficientes de correlação foram $r = -0,25$ ($p = 0,03$) para o índice de vascularização, $r = 0,28$ ($p = 0,01$) para o índice de fluxo e $r = 0,26$ ($p = 0,01$) para o índice de vascularização e fluxo.

Tabela 9 - Índices vasculares placentários em gestações normais e com restrição de crescimento fetal (RCF), de acordo com a localização da amostra na placenta (central/ periférica) e quando desconsiderada a localização (média)- adaptada de Luria²⁵

	Controles	RCF	valor p
Central			
IV	14± 14,6	10,1 ±11,2	0,24
IF	34,8± 5,9	32,8± 6,5	0,321
IVF	5,3± 5,7	3,6± 4,1	0,18
Periférica			
IV	16± 14,7	9,4± 9,6	0,04
IF	38,7± 4,9	33,9± 6,9	0,03
IVF	6,5± 6	3,8± 4,3	0,03
Média			
IV	15± 14,5	9,7± 10,3	0,024
IF	36,8± 5,7	33,3± 6,6	0,022
IVF	5,9± 5,8	3,7± 4,2	0,015

Valores expressos em Média± Desvio-padrão

IV: índice de vascularização, IF: índice de fluxo, IVF: índice de vascularização e fluxo.

Os estudos supracitados que avaliaram a vascularização placentária pela ultrassonografia tridimensional em fetos com restrição de crescimento fetal encontram-se resumidos na tabela 10.

2.2 Correlação de parâmetros placentários pela ultrassonografia tridimensional com dopplervelocimetria bidimensional

Dentre os estudos de avaliação de volume e índices de vascularização placentários pela ultrassonografia tridimensional em fetos com restrição de crescimento, apenas três correlacionaram os parâmetros placentários com a dopplervelocimetria bidimensional.

Artunc Ulkumen ²⁶ avaliou 108 pacientes entre 24 e 40 semanas de gestação, sendo que 60 fetos apresentavam crescimento normal e 48 apresentavam RCF. O autor cita como critérios para a definição de RCF, além de peso fetal estimado abaixo do percentil 10 da curva de referência, circunferência abdominal abaixo do p10 ou velocidade de crescimento abaixo do p10 ou dopplervelocimetria de artérias uterinas alterada (definido com índice de resistência acima de 0,58). O autor constatou que o volume placentário apresenta correlação inversa com o índice de pulsatilidade de artéria umbilical ($r = -0,244$, $p = 0,017$). No grupo com RCF, 9 casos apresentavam fluxo diastólico final ausente em artéria umbilical, sendo que esse subgrupo apresentou volume placentário diminuído em relação aos demais fetos com RCF, no entanto tal diferença não foi significativa ($p = 0,219$).

Guiot *et al.* ²², em estudo sobre os índices dopplervelocimétricos, avaliaram 45 pacientes, entre 23 e 37 semanas de idade gestacional. O grupo controle era formado por 15 pacientes que apresentavam fetos com crescimento normal, Doppler normal de artérias uterinas e de artérias umbilicais. O grupo de pacientes com restrição de crescimento fetal era formado por 30 pacientes com Doppler anormal de artérias uterinas (índice de resistência $> 0,58$). As pacientes com restrição de crescimento foram divididas conforme a dopplervelocimetria de artéria umbilical, sendo subdivididas em grupos com Doppler de artéria umbilical normal (9 casos), Doppler alterado mas com fluxo diastólico final presente (9 casos) e Doppler alterado e fluxo diastólico final ausente (12 casos). Essas pacientes tiveram suas placentas avaliadas pela técnica de amostra vascular placentária,

sendo os índices vasculares obtidos pelo sistema VOCAL, a partir de 5 amostras esféricas de cada placenta. Os fetos com restrição do crescimento fetal e Doppler de artéria umbilical normal não apresentaram diferença significativa em nenhum dos índices vasculares em relação ao grupo controle. Índice de vascularização e índice de vascularização e fluxo foram significativamente menores do que os do grupo controle, nos casos de restrição do crescimento fetal associados a Doppler de artéria umbilical alterado com fluxo diastólico presente e ausente. Já o índice de fluxo esteve significativamente reduzido apenas nos casos de fetos restritos com fluxo diastólico final ausente em artéria umbilical, ou seja, nos casos de maior gravidade.

Luria *et al.*²⁵, em 2012, em estudo citado anteriormente, avaliaram 40 gestantes saudáveis entre 25 a 38 semanas, sendo 20 gestações cujos fetos apresentavam crescimento fetal normal e 20 gestações com restrição de crescimento intrauterino. As placentas foram avaliadas pela técnica da amostra vascular placentária e os índices vasculares foram calculados pelo programa VOCAL. Esses índices foram correlacionados com o de pulsatilidade das artérias umbilicais. Os resultados mostraram que o índice de pulsatilidade apresenta correlação exponencial com o índice de vascularização e índice de vascularização e fluxo ($r= 0,63$ e $r= 0,66$, respectivamente), enquanto o índice de fluxo apresenta correlação linear com o índice de pulsatilidade da artéria umbilical ($r=0,32$).

Tabela 10 - Estudos que avaliaram índices de vascularização placentária pela ultrassonografia tridimensional em fetos com restrição de crescimento fetal

Autor	Ano	n RCF	n controle	IG (semanas)	Classificação RCF	Técnica	Volume	Vascularização
Guiot ²²	2008	30	15	23 a 37	Abaixo do P 10	AVP	-	IV, IF, IVF diminuídos (a)
Noguchi ²³	2008	13	208	22 a 39	Abaixo do P 10	AVP	-	IV, IF, IVF diminuídos
Pomorski ²⁴	2012	20	100	22 a 42	Abaixo do P 10	VOCAL	Diminuído	IV, IF, IVF diminuídos
Luria ²⁵	2012	20	20	25 a 38	Abaixo do P 5	AVP	-	IV, IF, IVF diminuídos
Artunk Ulkumen ²⁶	2014	48	60	24 a 40	Abaixo do P 10	VOCAL	Diminuído (b)	-

n = Número de pacientes avaliadas, IG: idade gestacional; RCF: restrição de crescimento fetal; P: percentil; AVP: amostra vascular placentária; IV= índice de vascularização, IF= índice de fluxo, IVF= índice de vascularização e fluxo.

(a) IV e IVF diminuídos nos casos de Doppler de artéria umbilical alterado e IF diminuído apenas nos casos de fluxo diastólico ausente; (b) Volume placentário correlaciona-se com peso fetal estimado, diâmetro biparietal, circunferência craniana, circunferência abdominal e comprimento do fêmur.

Apesar de heterogêneos segundo as técnicas aplicadas, os estudos anteriores sugerem que a avaliação dos parâmetros placentários por meio da ultrassonografia tridimensional podem ser útil na avaliação de gestações que cursam com restrição de crescimento fetal. No entanto, tais estudos avaliaram pacientes saudáveis e fetos cuja restrição de crescimento não se apresentava em sua forma de maior gravidade, podendo com isso incluir casos cujo desfecho seja apenas um desvio de normalidade e não um caso de insuficiência placentária. Nesse cenário, decidimos avaliar pela ultrassonografia tridimensional o volume e a vascularização placentários de gestações com restrição de crescimento fetal grave e avaliar a correlação dos parâmetros placentários com o acometimento vascular materno-fetal, avaliado pela dopplervelocimetria de artérias umbilical e uterinas.

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

O presente estudo, que visa avaliar placentas em gestações com restrição grave do crescimento fetal utilizando ultrassonografia tridimensional, tem por objetivos:

- 1) Descrever volume, índice de vascularização, índice de fluxo e índice de vascularização e fluxo placentários;
- 2) Comparar volume, índice de vascularização, índice de fluxo e índice de vascularização e fluxo placentários com as curvas de normalidade para esses parâmetros realizados em nosso meio^{29, 30};
- 3) Avaliar a correlação entre o volume e os parâmetros de vascularização placentários e a dopplervelocimetria de artérias umbilical e uterinas.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4 PACIENTES E MÉTODOS

Foi realizado estudo observacional transversal, envolvendo 27 pacientes, no período de julho de 2011 e dezembro de 2012.

4.1 Pacientes

4.1.1 Seleção e seguimento das pacientes

Foram convidadas a participar do estudo pacientes internadas na enfermaria da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da FMUSP (Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo) por intercorrências clínicas ou alteração da vitalidade fetal, cuja avaliação ultrassonográfica mostrava peso fetal estimado abaixo do percentil 3 da curva de Hadlock ⁴⁶. As pacientes que desejavam participar do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas das FMUSP (Anexos C, D e E).

As pacientes foram avaliadas por meio da ultrassonografia por examinador previamente treinado. As informações referentes a quadro clínico, uso de medicações, parto, dados do recém-nascido e resultado de exame anatomopatológico da placenta foram obtidas por meio da análise de prontuários.

4.1.1.1 Critérios de inclusão

- Restrição grave do crescimento fetal, determinada por peso fetal estimado abaixo do percentil 3 da curva de Hadlock ⁴⁶.
- Gestação única;

- Ausência de malformações fetais à ultrassonografia morfológica;
- Concordância em participar do estudo.

4.1.1.2 Critérios de exclusão

- Impossibilidade da avaliação tridimensional da placenta;
- Anormalidades anatômicas ou cromossômicas do produto conceptual detectadas durante a avaliação pré ou pós-natal;
- Diagnóstico de infecção congênita do produto conceptual detectada na avaliação pré ou pós-natal.

4.2 Método

Cada gestante foi submetida à avaliação ultrassonográfica por um único observador, com o aparelho Voluson 730 expert, GE, Áustria, da Clínica Obstétrica do HCFMUSP. Para a avaliação bidimensional foi utilizado transdutor convexo bidimensional de 3,5 MHz e para a avaliação tridimensional da placenta, foi utilizado o transdutor convexo volumétrico de 4,0 a 8,0 MHz.

4.2.1 Datação da gestação

Para a datação da gestação foi considerada a idade gestacional estimada pela data da última menstruação (DUM), quando esta estava de acordo com a ultrassonografia do 1º trimestre.

Optou-se pela adoção da idade gestacional estimada pela ultrassonografia de primeiro trimestre nos seguintes casos:

- DUM desconhecida ou incerta;
- Discrepância entre a idade gestacional menstrual e a biometria fetal maior que 7 dias na avaliação do 1º trimestre.

4.2.2 Avaliação da biometria fetal

Foi realizada avaliação da biometria fetal por parâmetros:

- Diâmetro biparietal (DBP): para a medida do DBP o polo cefálico foi visualizado em corte axial transverso. Os pontos de reparo intracraniano incluíram a foice do cérebro, o cavo do septo pelúcido, os núcleos talâmicos e os ventrículos laterais. O DBP foi medido em milímetros, a partir do posicionamento manual dos calipers da superfície externa da calota craniana mais próxima do transdutor até a margem interna da calota craniana oposta ⁴⁷;
- Circunferência cefálica (CC): a medida da CC foi obtida a partir do plano descrito anteriormente para a medida do DBP. Essa medida foi obtida, em milímetros, a partir do ajuste de uma elipse ao contorno da calota craniana fetal, ou a partir da fórmula: Circunferência cefálica = $(D1 + D2) \times 1,57$, considerando-se D1 o menor eixo medido a partir das superfícies externas e D2 o maior eixo (diâmetro occipitofrontal) medido da mesma forma;
- Circunferência abdominal (CA): a medida da circunferência abdominal foi realizada a partir de imagem axial transversa do abdome fetal ao nível do fígado, sendo utilizados como pontos de referência a junção da veia porta esquerda com a veia porta direita e o estômago fetal. A medida foi obtida em milímetros, a partir do ajuste de uma elipse ao contorno do abdome fetal, ou com a obtenção dos diâmetros transversos (D1) e ântero-posterior (D2) e calculada a partir da fórmula: Circunferência abdominal = $(D1 + D2) \times 1,57$ ⁴⁸.
- Comprimento do Fêmur (CF): para a medida do CF, o transdutor foi alinhado ao longo do eixo longitudinal do osso. Mediu-se, em milímetros, a porção ossificada da diáfise ⁴⁹.

A estimativa e a classificação do percentil de peso fetal foram realizadas utilizando-se os parâmetros acima descritos, pela fórmula de Hadlock ⁴⁶.

4.2.3 Estudo dopplevelocimétrico bidimensional

Para assegurar a obtenção de sonogramas adequados, o acionamento do mapeamento a cores do fluxo sanguíneo foi realizado na ausência de movimentação corpórea materna e ausência de movimentação corpórea e respiratória fetal.

O sonograma foi considerado adequado quando exibiu pelo menos três ondas de velocidade de fluxo consecutivas semelhantes, com índices similares em três diferentes medidas, tendo sido computado seu valor médio.

Estudo dopplervelocimétrico de artérias umbilicais

Para padronizar a metodologia de avaliação e execução das medidas efetuadas, o estudo das artérias umbilicais foi realizado no segmento proximal à inserção placentária ⁵⁰. Após a obtenção dos três sonogramas distintos, o índice de pulsatilidade (IP) foi calculado.

Estudo dopplervelocimétrico de artérias uterinas

As artérias uterinas foram identificadas com auxílio do mapeamento colorido de fluxo, no cruzamento dos vasos ilíacos externos homolaterais.

Após a obtenção dos três sonogramas distintos, o índice de pulsatilidade (IP) foi calculado para ambas as artérias uterinas, sendo então calculado o IP médio (média simples entre os valores obtidos para artéria uterina direita e esquerda).

As artérias uterinas também foram avaliadas segundo a ausência ou presença de incisura protodiastólica no sonograma obtido ⁵¹.

4.2.4 Avaliação tridimensional da placenta e análise dos índices de vascularização

Para a avaliação tridimensional da placenta e a análise dos índices de vascularização foi realizada varredura em tempo real, empregando-se velocidade baixa e ângulo de 85 graus associado ao *power* Doppler.

Os parâmetros do *power* Doppler foram os mesmos para todos os casos analisados e idênticos aos utilizados por De Paula *et al*, em sua curva de normalidade: modo angio: cent; suave: 4/5; frequência: baixa; qualidade: 16; densidade: 6; realce: 16; balanço: GO150; filtro: 2; potência real: 2dB; frequência de repetição de pulso (PRF): 0,9.

A avaliação volumétrica foi obtida girando a placenta sobre seu próprio eixo e analisando-a pelo método VOCAL, *software* acoplado ao aparelho supracitado.

Após a varredura tridimensional, a imagem ultrassonográfica é apresentada em três planos ortogonais: um longitudinal (superior à esquerda da tela), transversal (superior à direita da tela) e frontal (inferior à esquerda da tela). A função VOCAL é então selecionada pelo operador, pelo modo manual de delimitação do órgão e rotação de 30 em 30 graus. A imagem placentária é então ajustada no plano ortogonal, de acordo com seus polos superior e inferior e inicia-se o delineamento manual da placenta, com ajuda de um calibrador de medidas. A imagem é rodada em torno do seu eixo por seis planos consecutivos, sendo apresentada, ao final do processo, a imagem volumétrica da placenta em cm³ e os índices de vascularização: IF (índice de fluxo), IV (índice de vascularização) e IVF (índice de vascularização e fluxo), denominado histograma *power* Doppler tridimensional.

Assim como os parâmetros de ajuste do aparelho, a técnica de delineamento da placenta foi a mesma utilizada previamente por De Paula²⁹

4.2.5 Avaliação após o nascimento

Os dados avaliados após o nascimento foram o peso do recém-nascido e o da placenta.

O peso do recém-nascido foi obtido pela análise do prontuário eletrônico e avaliado segundo a idade gestacional no nascimento e gênero do recém-nascido de acordo com a curva de normalidade de Fenton ⁵². Classificamos os recém-nascidos como pequeno para a idade gestacional (PIG), quando o peso encontrava-se abaixo do percentil 10, ou adequado para a idade gestacional (AIG), se o peso estava entre os percentis 10 e 90.

O peso da placenta foi obtido pela análise do resultado de exame anatomopatológico em prontuário eletrônico do Hospital das Clínicas. O peso foi classificado de acordo com curva de normalidade ⁵³.

4.2.6 Análise estatística

Para a descrição dos resultados, foram utilizadas as frequências relativas (percentuais) e absolutas (n) das variáveis qualitativas.

As variáveis contínuas foram testadas para a normalidade pelo teste de *Kolmogorov-Smirnov*. Foi descrita média +/- DP das variáveis com distribuição normal e mediana (mínimo - máximo) das variáveis não paramétricas.

A correlação dos parâmetros placentários e dopplervelocimétricos com idade gestacional foi testada, utilizando coeficiente de correlação de Spearman ou coeficiente de correlação de Pearson segundo a distribuição das variáveis.

4.2.6.1 Volume placentário

Conforme observado por De Paula *et al.*, o volume placentário varia de acordo com a idade gestacional e peso fetal. Para a avaliação dos volumes placentários obtidos, procedemos três avaliações distintas.

4.2.6.1.1 Classificação do volume placentário: Normal x Diminuído

Os valores de volume placentário foram comparados com os valores esperados, considerando-se a curva de De Paula *et al.* ²⁹, sendo estabelecidos como normais valores iguais ou maiores ao percentil 10 para a idade gestacional. Volume placentário abaixo do percentil 10 foi considerado como diminuído. As análises de volume placentário foram realizadas para a idade gestacional e peso fetal.

Utilizamos a população avaliada por De Paula como controle, considerando que a frequência de volume placentário diminuído seria de 10% quando assumimos como alterados os casos abaixo do percentil 10. A partir disso, a frequência de casos alterados, em nosso estudo, foi comparada por teste de chi-quadrado com a frequência de volume diminuído na população controle.

4.2.6.1.2 Avaliação do volume placentário por idade gestacional

Para avaliar a dimensão da discrepância entre os valores obtidos, em nosso estudo, em relação ao volume esperado, criamos a variável Volume observado/ esperado para idade a gestacional (Vo/e IG).

Nessa relação, dividimos o volume placentário obtido em nosso estudo pelo valor correspondente ao percentil 50 do volume placentário para a idade gestacional descrito no trabalho de De Paula ²⁹.

4.2.6.1.3 Avaliação do volume placentário por peso fetal

Com o intuito de avaliar se o volume placentário dos fetos analisados encontrava-se diminuídos em relação ao peso apresentado por eles, criamos a variável Volume observado/ esperado para peso fetal (Vo/e PF). Tal variável foi calculada dividindo o volume placentário obtido em nosso estudo pelo percentil 50 do volume placentário para o peso fetal descrito no estudo de De Paula ²⁹.

4.2.6.2 Índices de vascularização placentária

Os valores de índice de vascularização, índice de fluxo e índice de vascularização e fluxo foram comparados com os valores obtidos por De Paula *et al* ³⁰. Foram considerados normais valores entre os percentis 10 e 90 para a idade gestacional e diminuídos, os valores abaixo do percentil 10.

Utilizamos a população avaliada por De Paula como controle, considerando que a frequência dos parâmetros diminuídos seria de 10%, quando assumimos como alterados os casos abaixo do percentil 10. A partir disso, a frequência de casos alterados, em nosso estudo, foi comparada por teste de chi-quadrado com a frequência de índices alterados na população controle.

4.2.6.3 Correlação do volume e índices de vascularização placentários com dopplervelocimetria bidimensional

Para a correlação dos parâmetros placentários com o índice de pulsatilidade de artérias umbilicais e a média do índice de pulsatilidade de artérias uterinas foi utilizado coeficiente de correlação de Spearman para as variáveis não paramétricas e o coeficiente de correlação de Pearson para o Índice de fluxo, a única variável paramétrica.

Para a comparação dos parâmetros placentários com a presença de incisura protodiastólica em artérias uterinas bilateralmente, utilizamos o teste

de Mann Whitney para variáveis não paramétricas e o Teste t de Student para as paramétricas.

As correlações da idade gestacional com os índices de pulsatilidade de artérias uterina e umbilical foram avaliadas segundo coeficiente de correlação de Spearman.

Foram considerados significativos os valores de p menores do que 0,05.

Os dados foram armazenados utilizando planilha eletrônica Excel 2007 e a análise estatística foi realizada utilizando o programa SPSS Statistics versão 17.0.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Resultados gerais

Foram avaliadas 27 pacientes. A distribuição das variáveis descritivas do grupo estudado consta na tabela 11.

Tabela 11 – Características maternas e fetais do grupo de estudo

Características maternas e fetais	
Idade Materna (anos)	29,11 $\pm$ 7,17
Paridade	
Primigesta- n (%)	11 (44,7%)
Secundigesta- n (%)	6 (22,2%)
Tercigesta- n (%)	4 (14,8%)
Multigesta- n (%)	6 (22,2%)
Doença sistêmica- n (%)	27 (100%)
Síndrome hipertensiva- n (%)	25 (92,6%)
IG avaliação (semanas)	31,3 $\pm$ 3,98
PFE avaliação (gramas)	1197 $\pm$ 494
IP umbilical	1,65 (0,80-9,52)
IP médio uterinas	1,6 (0,9- 3,14)
Incisura protodiastólica- n (%)	13 (48,1%)
IG parto (semanas)	32,9 $\pm$ 3,64 a
Peso ao Nascimento (gramas)	1283,3 $\pm$ 499,58
PIG	25 (92,6%)
Peso da Placenta (gramas)	232,69 $\pm$ 102,72
Peso da Placenta abaixo do P3- n (%)	24 (92,3%)*

Dados expressos em média ($\pm$ desvio-padrão) e mediana (mínimo- máximo) para variáveis contínuas e número observado (porcentagem) para variáveis categóricas.

IG: Idade gestacional; PFE: Peso fetal estimado; IP: índice de pulsatilidade; PIG: Pequeno para a idade gestacional; P3: Percentil 3.

*: Total de 26 placentas avaliadas

A idade materna variou entre 17 e 44 anos, com média de 29,11 (+/- 7,17) anos. A idade gestacional na avaliação variou de 23,7 a 36,9 semanas, com média de 31,3 (+/- 3,98) semanas. O peso fetal estimado à ultrassonografia variou de 256 a 2237 g, com média de 1197 (+/- 494) gramas.

Todas as pacientes apresentavam doença sistêmica. Vinte e cinco (92,6%) tinham síndromes hipertensivas (hipertensão arterial crônica, doença hipertensiva específica da gestação ou hipertensão crônica com doença hipertensiva específica da gestação superajuntada). Uma paciente apresentava apenas asma e outra, anemia falciforme e talassemia.

O índice de pulsatilidade da artéria umbilical variou de 0,80 a 9,52, com mediana de 1,65 e correlacionou-se com idade gestacional ($r = -0,643$, $p < 0,001$). O índice de pulsatilidade médio de artérias uterinas variou de 0,90 a 3,14, com mediana de 1,60. IP médio de artérias uterinas não se correlacionou com a idade gestacional ($r = -0,319$, $p = 0,113$). Incisura protodiastólica bilateral em artérias uterinas esteve presente em 48,1% das pacientes.

A idade gestacional ao nascimento variou de 23,86 a 37,14 semanas e o peso do recém-nascido variou de 215 a 2180 gramas, sendo que 25 (92,6%) foram classificados como pequenos para a idade gestacional, e destes, 16 (59,3%) tiveram o peso abaixo do percentil 3. Dentre os casos avaliados como adequados para a idade gestacional, um encontrava-se no percentil 12 e outro, no percentil 17.

Obtivemos o resultado do exame anatomopatológico da placenta de 26 das 27 pacientes avaliadas no estudo. A variação do peso da placenta foi de 65 a 520 gramas, sendo que 92,3% apresentaram peso abaixo do percentil 3 para a curva de referência.

As características individualizadas das pacientes avaliadas estão descritas no anexo F.

5.2 Análise do volume e vascularização placentária

As variáveis volume placentário, volume observado/ esperado para a idade gestacional, volume observado/ esperado para o peso fetal, o Índice de vascularização, índice de fluxo e índice de vascularização e fluxo estão descritos na tabela 12.

Tabela 12 - Mediana (mínimo- máximo) para parâmetros placentários

Parâmetros placentários	Mediana (min-max)
Volume	146,44 (58,07 – 529,69) cm ³
Vo/e IG	0,47 (0,25 – 1,36)
Vo/e PF	0,72 (0,41 – 2,06)
IV	8,42 (1,37 – 26,87) %
IF	35,50 (+/- 0,88) ^a
IVF	2,77 (0,45 – 10,10) %

Vo/e IG: volume observado/ esperado para idade gestacional; Vo/e PF: volume observado/ esperado para peso fetal; IV: índice de vascularização; IF: índice de Fluxo; IVF: índice de vascularização e fluxo.

a: média (+/- desvio- padrão)

A correlação dos parâmetros placentários com a idade gestacional foi testada e os resultados estão descritos na tabela 13. O único parâmetro que se correlaciona com idade gestacional é o volume placentário.

Tabela 13 - Análise de correlação dos parâmetros placentários com a idade gestacional

	<i>r</i>	<i>P</i>
Volume	0,568	0,002*
Vo/e IG	0,288	0,145
Vo/e PF	0,150	0,455
IV	0,121	0,548
IF	0,235	0,238
IVF	0,185	0,357

Vo/e IG: volume observado/ esperado para idade gestacional; Vo/e PF: volume observado/ esperado para peso fetal; IV: índice de vascularização; IF: índice de fluxo; IVF: índice de vascularização e fluxo.

*: Correlação significativa

Os parâmetros volume para idade gestacional, volume para peso fetal, o índice de vascularização, índice de fluxo e índice de vascularização e fluxo foram avaliados como adequado (igual ou maior do que o percentil 10) e diminuído (abaixo do percentil 10). O volume placentário esteve abaixo do percentil 10 em 55,6% das pacientes quando comparado ao normal esperado para a idade gestacional correspondente. O volume placentário encontrou-se diminuído em 37% das pacientes, mesmo após ser corrigido pelo peso fetal. Índice de vascularização, índice de fluxo e índice de vascularização e fluxo estiveram diminuídos em 44,4, 51,9 e 70,4% das pacientes, respectivamente. Os valores encontrados para os parâmetros placentários foram plotados no gráfico com os percentis 10, 50 e 90 e os casos foram diferenciados segundo a dopplervelocimetria de artéria umbilical (gráficos 1 a 4).

Gráfico 1 - Volume placentário (cm³) em gestações com restrição do crescimento fetal grave

Gráfico 2 - Índice de vascularização (%) em gestações com restrição do crescimento fetal grave

Gráfico 3 - Índice de fluxo em gestações com restrição do crescimento fetal grave

Gráfico 4 - Índice de vascularização e fluxo em gestações com restrição do crescimento fetal grave

A frequência de casos alterados, em nosso estudo, foi comparada por teste de chi-quadrado com a frequência de parâmetros placentários diminuídos na população controle. Encontramos associação significativa de restrição do crescimento fetal com todos os parâmetros placentários (volume para idade gestacional, volume para peso fetal, IV, IF e IVF) diminuídos (Tabela 14).

Tabela 14 - Frequência de parâmetros placentários normal e diminuído e comparação por teste de Chi quadrado com população controle de De Paula^{29, 30}

	Adequado n (%)	Diminuído n (%)	Diminuído % - Estudo controle ³⁰	P (chi-quadrado)
Volume para idade gestacional	12 (44,4%)	15 (55,6%)	10%	<0,0001*
Volume para peso fetal	17 (63%)	10 (37%)	10%	<0,0001*
IV	15 (55,6%)	12 (44,4%)	10%	<0,0001*
IF	13 (48,1%)	14 (51,9%)	10%	<0,0001*
IVF	08 (29,6%)	19 (70,4%)	10%	<0,0001*

IV: índice de vascularização; IF: índice de Fluxo; IVF: índice de vascularização e fluxo.

*: Diferença significativa

5.3 Correlação dos parâmetros placentários com dopplervelocimetria materna

Os parâmetros placentários foram comparados por análise de correlação com índice de pulsatilidade de artéria uterina, e os resultados estão descritos na tabela 15.

Observamos que o índice de pulsatilidade médio de artérias uterinas apresenta correlação intermediária com o volume observado/esperado para a idade gestacional ($r = -0,461$, $p = 0,018$), índice de vascularização ($r = -0,401$, $p = 0,042$) e índice de vascularização e fluxo ($r = -0,421$, $p = 0,032$). Observamos, ainda, tendência à significância na correlação entre a média do índice de pulsatilidade das artérias uterinas e o volume observado/ esperado para peso fetal ($r = -0,387$, $p = 0,051$).

Tabela 15 - Análise de correlação do índice de pulsatilidade médio de artérias uterinas e parâmetros placentários

	<i>r</i>	<i>p</i>
Vo/e IG	- 0,461	0,018 *
Vo/e PF	- 0,387	0,051
IV	- 0,401	0,042 *
IF	- 0,142	0,490
IVF	- 0,421	0,048 *

Vo/e IG: volume observado/ esperado para idade gestacional; Vo/e PF: volume observado/ esperado para peso fetal; IV: índice de vascularização; IF: índice de fluxo; IVF: índice de vascularização e fluxo.

*: Correlação significativa

Os parâmetros placentários foram avaliados de acordo com a presença ou a ausência de incisura protodiastólica bilateral em artérias uterinas. A idade gestacional média das pacientes com incisura de artérias uterinas presente bilateralmente foi de 30,04 (+/- 4,1) semanas e a idade gestacional das gestantes com ausência de incisura de artérias uterinas bilateral foi de 32,2 (+/- 3,7) semanas, sem diferença estatisticamente significativa ($p= 0,156$). Observamos que gestações que apresentaram incisura bilateral em artérias uterinas tiveram o volume observado/esperado para a idade gestacional, o volume observado/esperado para peso fetal e o índice de vascularização significativamente mais baixos do que aqueles que não tinham incisura bilateral em artérias uterinas. Os valores de índice de fluxo e índice de vascularização e fluxo não tiveram diferença significativa nos dois grupos (tabela 16).

Tabela 16 - Parâmetros placentários de acordo com a presença de incisura bilateral em artérias uterinas

	Incisura bilateral ausente Mediana (Min-Max)	Incisura bilateral presente Mediana (Min-Max)	<i>P</i>
Vo/e IG	0,58 (0,33 - 1,36)	0,36 (0,25 - 0,75)	0,014 *
Vo/e PF	0,96 (0,51- 2,06)	0,56 (0,41 - 1,23)	0,02 *
IV	9,43 (3,33 - 22,85)	5,96 (1,37 - 26,87)	0,044 *
IF	35,12 (SD 3,85)	35,49 (SD 5,39)	0,845
IVF	3,23 (1,17 - 9,23)	2,51 (0,44 - 10,10)	0,081

Vo/e IG: volume observado/ esperado para idade gestacional; Vo/e PF: volume observado/ esperado para peso fetal; IV: índice de vascularização; IF: índice de fluxo; IVF: índice de vascularização e fluxo.

5.4 Correlação dos parâmetros placentários com dopplervelocimetria de artéria umbilical

Os parâmetros placentários foram comparados por análise de correlação com índice de pulsatilidade de artéria umbilical. Como o índice de pulsatilidade das artérias umbilicais se correlaciona com a idade gestacional, tal correlação foi controlada pela idade gestacional (tabela 17). Observamos que não houve correlação de nenhum dos parâmetros placentários com o índice de pulsatilidade de artérias umbilicais.

Tabela 17 - Correlação entre índice de pulsatilidade de artéria umbilical e parâmetros placentários corrigida pela idade gestacional

	<i>r</i>	<i>p</i>
Vo/e IG	- 0,703	0,722
Vo/e PF	-0,054	0,793
IV	0,189	0,355
IF	0,088	0,671
IVF	0,212	0,297

Vo/e IG: volume observado/ esperado para idade gestacional; Vo/e PF: volume observado/ esperado para peso fetal; IV: índice de vascularização; IF: índice de fluxo; IVF: índice de vascularização e fluxo.

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

A restrição de crescimento fetal é considerada um dos mais comuns e complexos problemas da obstetrícia moderna e ainda necessita de critérios claros para sua definição e manejo. Um dos principais desafios é diferenciar fetos constitucionalmente pequenos daqueles que não alcançaram seu potencial de crescimento devido a uma condição patológica. Tal diagnóstico deve ser pautado em múltiplos fatores e nesse contexto a pesquisa de novos parâmetros poderia aprimorar a avaliação dessa condição ⁵⁴. Uma vez que o desenvolvimento anormal da placenta está associado com intercorrências gestacionais, inclusive, causa de RCF ⁶, a avaliação placentária pela US3D poderia contribuir na propedêutica e no manejo dos casos de restrição de crescimento fetal. A partir de tal suposição, optamos por realizar o presente estudo que avalia volume e índices de vascularização placentária pela ultrassonografia tridimensional, em fetos com restrição grave do crescimento fetal, assim como a correlação entre tais parâmetros placentários e a dopplervelocimetria de artérias umbilical e uterinas.

6.1 Avaliação do volume placentário em gestações com restrição de crescimento fetal

No presente estudo, verificamos que fetos com restrição de crescimento fetal grave apresentam volume placentário significativamente diminuído à ultrassonografia tridimensional, quando comparados à população geral. Tal achado está de acordo com o observado por Pomorski ²⁴ que constatou volume placentário diminuído em gestações com restrição de crescimento fetal, entre 22 e 42 semanas, e com os achados de Artunc Ulkumen ²⁶, que encontrou volumes diminuídos em gestações com restrição de crescimento fetal entre 24 e 40 semanas. Até o presente momento, foram

os únicos autores que avaliaram tal parâmetro em gestações em que o diagnóstico de restrição de crescimento fetal já estava estabelecido.

Volume placentário diminuído à ultrassonografia pode ser representativo do que é observado na avaliação anatomopatológica de placentas. Estudos apontam que gestações que cursam com restrição de crescimento fetal apresentam placentas menores do que aquelas sem complicações⁵⁵⁻⁵⁷. Em nosso estudo, a avaliação pós-natal da placenta indicou peso abaixo da curva de referência em 92,3% dos casos avaliados,

A avaliação do volume da placenta por meio da técnica do delineamento placentário total apresenta boa reprodutibilidade para examinadores treinados, com pequena variabilidade intra e interobservador^{24, 29, 39}. No entanto, apresenta, como desvantagem, a dificuldade de avaliação de placentas de localização posterior, sobretudo, em idades gestacionais avançadas, assim como a sombra acústica causada pela interposição de partes fetais. Para minimizar essas interferências, foi realizada uma pequena inclinação do transdutor e utilizado o maior ângulo de varredura para incluir o maior eixo longitudinal da placenta. Medidas realizadas na vigência de movimentação fetal foram descartadas e refeitas para evitar interferências. Outra vantagem técnica que encontramos ao avaliar placentas de fetos restritos é que, por apresentarem volumes reduzidos na maior parte dos casos, essas placentas ofereceram menor dificuldade na obtenção de suas imagens.

Por se tratar de técnica exequível e pelo fato de os resultados dos estudos indicarem menores volumes placentários em gestações de fetos restritos, acreditamos que o volume placentário pela ultrassonografia tridimensional pode ser útil na propedêutica da restrição de crescimento fetal. No entanto, estudos que correlacionem o volume pela ultrassonografia tridimensional com o desfecho gestacional e neonatal são necessários para avaliar a aplicação clínica desse parâmetro.

6.2 Avaliação dos índices vasculares placentários em gestações com restrição de crescimento fetal

Encontramos, em nosso estudo, que gestações com restrição de crescimento fetal grave apresentam todos os índices vasculares – índice de vascularização, índice de fluxo e índice de vascularização e fluxo – significativamente reduzidos quando comparados à curva de normalidade descrita por De Paula ³⁰. Tal achado está de acordo com os resultados dos autores que previamente avaliaram índices vasculares placentários pela ultrassonografia tridimensional em fetos com restrição de crescimento fetal ²²⁻²⁵. No estudo de Guiot, os autores constataram que os índices vasculares apresentavam-se reduzidos apenas quando relacionados a alterações na dopplervelocimetria de artéria umbilical. No entanto, tal autor utiliza como critério de inclusão fetos cujo peso estivesse abaixo do percentil 10 da curva de normalidade, sendo que alguns deles poderiam apenas corresponder a pequenos constitucionais, não sendo expostos a processos patológicos da placenta. Além disso, a avaliação dos parâmetros placentários por técnicas distintas limita a comparação com os nossos resultados.

Dentre os estudos que avaliaram placentas de gestações com restrição de crescimento fetal pela ultrassonografia tridimensional, apenas Pomorski utilizou a técnica VOCAL. Os demais autores utilizaram a técnica da amostra vascular placentária. Em seu estudo, Guiot ²² avaliou a variação dos índices entre as diferentes amostras de uma mesma placenta e observou que o índice de vascularização e o índice de vascularização e fluxo mostraram alta variabilidade entre as diferentes amostras, enquanto a variabilidade de índice de fluxo foi menor. Luria ²⁵ também encontrou diferença entre os resultados de amostras obtidas em diferentes regiões da placenta, sendo que, nas amostras em regiões periféricas da placenta os índices mostraram maior redução. Estudos que avaliaram placentas de gestações normais também registraram grande variabilidade entre os índices de vascularização de diferentes amostras de uma mesma placenta ^{58, 59}, Tais achados são compatíveis com o estudo de Martins ^{58, 60} que evidencia

que a avaliação de amostras isoladas na placenta é insuficiente para a avaliação da circulação placentária, devido à grande variabilidade intra e interobservador. Além disso, há evidências de que as alterações patológicas e a expressão de genes relativos à hipóxia são diferentes entre as diversas áreas de uma mesma placenta ^{10, 61}. Diante de tais achados, a avaliação dos índices placentários, em toda a placenta, pela técnica VOCAL, como realizada em nosso estudo, pode refletir melhor a vascularização placentária.

A técnica VOCAL provou ser útil na quantificação do volume de vasos e do fluxo sanguíneo em um determinado volume analisado ³⁸. Alguns autores questionaram aspectos técnicos e metodológicos desse procedimento, bem como a influência dos parâmetros do *power Doppler* ^{28, 62, 63}. Os parâmetros vasculares são significativamente influenciados pelos ajustes de *power Doppler* do aparelho, sendo os fatores de maior influência o ganho, seguido da frequência de repetição de pulso (*pulse repetition frequency – PRF*) e a profundidade. No entanto, observa-se redução dessa influência quando utilizado menor ganho e a distância entre o transdutor e o vaso é menor que 55 mm. Por esses motivos, no presente estudo, utilizamos o menor ganho possível, conforme indicado por Martins *et al* ²⁸. Mantivemos fixos os valores de ajuste do *power Doppler* e padronizamos a técnica de avaliação da placenta, reduzindo o máximo possível a distância do transdutor ao órgão avaliado. Entre as placentas avaliadas, conseguimos nos manter dentro desse limite de distância, sendo que, em apenas um caso, a placenta encontrava-se a mais de 55 mm de profundidade e não observamos correlação da profundidade com os parâmetros placentários avaliados. Tal achado está de acordo com o descrito previamente por alguns autores ^{22, 23 30, 39}.

Há ainda o questionamento se a vascularização avaliada pela ultrassonografia tridimensional corresponderia àquela apresentada de fato pela placenta. No entanto, alguns modelos experimentais trazem evidência de que os índices vasculares avaliados à ultrassonografia tridimensional se correlacionam aos vasos sanguíneos e fluxo placentário. Morel ⁶⁴, em um

estudo utilizando ovelhas cujo fluxo sanguíneo uterino era controlado, demonstrou uma boa correlação entre o fluxo uterino real e os parâmetros de fluxo avaliados a ultrassonografia tridimensional, assim como boa reprodutibilidade da técnica. Em 2012, Lecarpentier utilizou modelo experimental de coelhas com restrição de crescimento fetal induzida para avaliar os parâmetros vasculares e comparadas a controles normais. Grupo com restrição de crescimento fetal apresentou fetos e placentas com peso significativamente menores, assim como todos os índices vasculares significativamente menores. A análise imuno-histoquímica de suas placentas apresentou substancial desorganização da arquitetura vascular, mostrando que índices vasculares diminuídos à ultrassonografia tridimensional correlacionam com lesão vascular placentária ⁶⁵.

Os achados do presente e dos demais estudos que avaliaram, pela ultrassonografia tridimensional, placentas de gestações com restrição de crescimento fetal mostram que os índices vasculares placentários são significativamente menores nos grupos de fetos restritos quando comparados à gestação de fetos normais. Tais dados estão de acordo com o observado na análise imuno-histoquímica que evidencia vascularização diminuída em placentas de fetos restritos ^{6, 9, 10, 66}. No entanto, estudos que correlacionem os parâmetros vasculares pela ultrassonografia tridimensional com achados histopatológicos, assim como com resultados perinatais são necessários. A expansão do conhecimento nessa área pode permitir melhor entendimento desses achados, assim como avaliar a aplicabilidade clínica da ultrassonografia tridimensional na avaliação e manejo de gestações complicadas com restrição de crescimento fetal.

6.3 Correlação de parâmetros placentários com dopplervelocimetria de artérias uterinas em gestações com restrição de crescimento fetal

Em nosso estudo, encontramos menores volumes placentários quanto maior a resistência ao fluxo em artérias uterinas ($r = -0,461$, $p = 0,018$). Ao avaliarmos essa correlação com o volume placentário para o peso fetal, observamos que ela se mantém, porém com significância limítrofe ($r = -0,387$, $p = 0,051$). Tal diferença poderia ter influência da proporcionalidade que se observa entre peso fetal e volume placentário reduzidos^{55, 56} e do número reduzido de pacientes em nosso estudo. Encontramos também correlação inversa entre o índice de pulsatilidade de artérias uterinas e índice de vascularização ($R = -0,401$, $p = 0,042$) e IVF placentários ($R = -0,421$, $p = 0,048$). Ao avaliarmos a presença de incisura uterina bilateral, observamos que tal achado está relacionado com menor volume placentário para a idade gestacional e para o peso fetal ($p = 0,014$ e $p = 0,02$, respectivamente) e com menores valores de índice de vascularização ($p = 0,044$).

Os demais estudos que avaliaram a placenta de fetos restritos pela ultrassonografia tridimensional não estudaram a correlação entre os parâmetros placentários e a dopplervelocimetria de artérias uterinas. No entanto, encontramos, na literatura, estudos que estabeleceram correlação entre índice de vascularização placentário, no primeiro trimestre, e Doppler de artérias uterinas no segundo trimestre de gestação^{67, 68}. Referidos achados apontam que o IV pode ser representativo da correlação encontrada entre dopplervelocimetria alterada de artérias uterinas e lesões histológicas relacionadas à perfusão placentária diminuída, decorrente de desenvolvimento vascular materno deficiente⁶⁹. Além disso, estudos que avaliaram a placenta pela ressonância magnética apontam que o volume e a vascularização placentários estão diminuídos em gestações que cursam com restrição de crescimento fetal e, de forma semelhante, correlacionam inversamente com a resistência avaliada pela dopplervelocimetria de artérias uterinas^{70, 71}.

6.4 Correlação de parâmetros placentários com dopplervelocimetria de artéria umbilical em gestações com restrição de crescimento fetal

Em nosso estudo avaliamos a correlação dos parâmetros placentários, por meio da ultrassonografia tridimensional, com a dopplervelocimetria de artéria umbilical, corrigido, pela idade gestacional. Nenhum dos parâmetros placentários apresentou correlação com o índice de pulsatilidade de artéria umbilical. Esse achado difere do encontrado por Luria ²⁵, que verificou correlação entre os três índices vasculares -IV, IF e IVF- e índice de pulsatilidade de umbilical ($r = 0,63$, $r = 0,32$ e $r = 0,66$, respectivamente). No estudo de Guiot ²², apesar de não ter sido analisada a correlação de parâmetros vasculares placentários à ultrassonografia tridimensional com o índice de pulsatilidade de artéria umbilical, o autor observou que o índice de fluxo estaria alterado somente naqueles casos em que a dopplervelocimetria mostrava fluxo diastólico final ausente. No entanto, esses estudos avaliaram a vascularização placentária por meio de amostras da placenta e encontraram grande variabilidade dos índices avaliados entre as amostras e as diferentes localidades da placenta, sendo que o índice vascular obtido por amostra não reflete necessariamente a vascularização de todo o órgão, limitando a comparação desses resultados com os encontrados em nosso estudo. Além disso, avaliamos pacientes com diferentes patologias e grande variabilidade na dopplervelocimetria de artéria umbilical, o que limita a interpretação dos nossos resultados.

No entanto, a falta de correlação de alterações patológicas placentárias com Doppler de artéria umbilical em fetos restritos também foi verificada em estudos histopatológicos de placentas. Parra- Saavedra *et al.*, ao avaliar a histologia de placentas de gestações que cursaram com restrição de crescimento fetal e Doppler normal de artéria umbilical, encontraram que elas apresentavam mais comumente pesos abaixo do percentil 3 e mais alterações histológicas secundárias à hipoperfusão materna ⁷², sendo que tais lesões placentárias estão relacionadas à maior

incidência de desfechos perinatais desfavoráveis ⁶⁹. Tais achados indicam diferentes mecanismos envolvidos na fisiopatologia da restrição de crescimento fetal e podem nos ajudar a compreender a falta de correlação dos parâmetros placentários avaliado pela ultrassonografia tridimensional com o Doppler de artéria umbilical, como verificamos em nosso estudo. Referidos achados sugerem que o volume placentário reduzido e a presença de lesão vascular placentária façam parte do processo fisiopatológico da restrição de crescimento fetal mesmo quando não associados à alteração de dopplervelocimetria de artéria umbilical.

6.5 Particularidades do presente estudo

Em nosso estudo, adotamos a avaliação da placenta pela técnica do delineamento total, o que nos permite avaliar além do volume, a vascularização de todo o órgão, contemplando suas variações. A técnica utilizada por nós se manteve uniforme no que se refere à aquisição das imagens e ajustes de parâmetros do *power Doppler*, além de ser exatamente a mesma utilizada por De Paula, o que nos permite a comparação entre os resultados ^{29, 30}.

Até o presente momento, os estudos que avaliaram as placentas de gestações com restrição de crescimento fetal pela ultrassonografia tridimensional adotaram o percentil 10 da curva de referência como critério para o diagnóstico de fetos restritos, podendo incluir na amostra avaliada fetos pequenos constitucionais. O desenho do nosso estudo previu a inclusão das pacientes a partir do diagnóstico de restrição de crescimento fetal grave, definida por fetos com peso abaixo do percentil 3 para que pudéssemos avaliar com maior probabilidade placentas que tivessem sofrido algum processo patológico em seu desenvolvimento. Além disso, grande parcela das pacientes por nós avaliadas apresenta diversas patologias e dopplervelocimetria de artéria umbilical alterada o que aumenta a probabilidade de termos avaliados placentas alteradas.

Os estudos prévios com placentas de fetos restritos pela ultrassonografia tridimensional não avaliaram a correlação do volume e parâmetros vasculares placentários com a dopplervelocimetria de artérias uterinas. Em nosso estudo, constatamos que o volume e o índice de vascularização correlacionam com Doppler alterado de artérias uterinas. Tal achado vai de encontro ao já estabelecido na avaliação de dopplervelocimetria bidimensional: o aumento da resistência nas artérias uterinas no segundo trimestre de gestação, correlaciona-se com fluxo uteroplacentário anormal e desfechos gestacionais desfavoráveis^{51, 73}.

Nosso estudo apresenta algumas limitações. O grupo de estudo além de ser composto por um pequeno número de pacientes, é bastante heterogêneo em relação às patologias maternas apresentadas, assim como o tempo de tratamento, o que pode ter influência sobre o processo de placentação. Encontramos também certa diversidade dos achados de dopplervelocimetria de artéria umbilical. Tal variabilidade reflete diferenças na gravidade e processo patológico entre as pacientes avaliadas por nós, podendo, com isso, influenciar os achados relativos aos parâmetros placentários avaliados pela ultrassonografia tridimensional. A avaliação de um número maior de casos com características semelhantes entre si, agrupados por patologias isoladas e características uniformes de dopplervelocimetria de artéria umbilical poderia fornecer dados mais completos acerca da variação dos parâmetros pela ultrassonografia tridimensional nos distintos processos patológicos.

Diferenças entre os estudos podem ser justificadas, pois a maioria é limitada por considerar fetos com restrição de crescimento como um grupo homogêneo e pelas diferenças entre as metodologias utilizadas. Acreditamos que é importante a diferenciação entre restrição de crescimento fetal idiopática e restrição de crescimento fetal secundária à patologia materna, uma vez que diferentes desfechos podem ser encontrados em cada grupo⁷⁴. Além disso, a padronização da técnica utilizada permitiria a obtenção de resultados mais comparáveis. Embora os estudos acerca das placentas de fetos restritos sejam heterogêneos, os resultados indicam que

a avaliação do volume e índices de vascularização placentários pode representar avanço na pesquisa sobre restrição de crescimento fetal. Acreditamos que estudos que correlacionem os parâmetros ultrassonográficos da placenta de fetos restritos com a avaliação histopatológica das placentas e os desfechos gestacionais e neonatais são necessários e poderiam contribuir para a validação da ultrassonografia tridimensional da placenta na propedêutica da restrição de crescimento fetal.

7 CONCLUSÕES

7 Conclusões

O presente estudo concluiu:

1. Os parâmetros placentários mensurados pela ultrassonografia tridimensional em gestações com restrição grave do crescimento fetal apresentaram os seguintes valores:
 - a) O volume placentário apresentou mediana de 146,44 (58,07 – 529,69) cm³;
 - b) O índice de vascularização apresentou mediana (mínimo-máximo) de 8,42 (1,37 – 26,87) %; O índice de fluxo apresentou média e desvio-padrão de 35,50 (+/- 0,88); O índice de vascularização e fluxo apresentou mediana (mínimo- máximo) de 2,77 (0,45 – 10,10) %.
2.
 - a) O volume placentário mensurado pela ultrassonografia tridimensional em gestações com restrição grave do crescimento fetal foi significativamente menor quando comparado com curva de normalidade para a idade gestacional;
 - b) Em relação aos índices vasculares mensurados pela ultrassonografia tridimensional, gestações com restrição grave do crescimento fetal tiveram índice de vascularização, índice de fluxo e índice de vascularização e fluxo significativamente menores quando comparados à curva de normalidade.

3. a) Volume observado/ esperado para a idade gestacional, índice de vascularização e índice de vascularização e fluxo em gestações com restrição grave do crescimento fetal apresentaram correlação negativa significativa com índice de pulsatilidade médio de artérias uterinas;
- b) Volume observado/ esperado para idade gestacional, volume observado/ esperado para peso fetal e índice de vascularização foram significativamente menores nas gestações com restrição grave do crescimento fetal, que apresentam incisura protodiastólica bilateral em artérias uterinas quando comparadas àquelas que não apresentam tal achado;
- c) Em gestações com restrição grave do crescimento fetal, nenhum dos parâmetros placentários mensurados pela ultrassonografia tridimensional correlaciona com índice de pulsatilidade de artéria umbilical.

8 ANEXOS

Anexo A - Percentis de volume placentário, em cm³, estimado pela ultrassonografia tridimensional, de acordo com a idade gestacional – Adaptado de De Paula, 2008 ²⁹.

Idade Gestacional (semanas)	n	Percentil 10	Percentil 50	Percentil 90
12	12	58,1	83	115,9
13	9	64,1	95,4	134,8
14	10	70,1	107,7	153,6
15	8	76,1	120	172,5
16	8	82	132,3	191,3
17	9	88	144,6	210,2
18	10	94	156,9	229
19	12	100	169,2	247,9
20	14	106	181,5	266,7
21	13	112	193,8	285,6
22	13	118	206,1	304,4
23	9	123,9	218,5	323,3
24	8	129,9	230,8	342,1
25	9	135,9	243,1	361
26	10	141,9	255,4	379,8
27	8	147,9	267,7	398,7
28	8	153,9	280	417,5
29	11	159,8	292,3	436,4
30	10	165,8	304,6	455,2
31	10	171,8	316,9	474,14
32	9	177,8	329,2	492,9
33	10	183,8	341,6	511,8
34	10	189,8	353,9	530,6
35	9	195,7	366,2	549,5
36	9	201,7	378,5	568,3
37	9	207,7	390,8	587,2
38	9	217,7	403,1	606
39	10	219,7	415,4	624,9
40	10	225,7	427,7	643,7

Anexo B - Percentis de volume placentário, em cm³, estimados pela ultrassonografia tridimensional, de acordo com o peso fetal estimado – Adaptado de De Paula, 2008 ²⁹.

Peso Fetal Estimado (gramas)	Percentil 10	Percentil 50	Percentil 90
200	68,2	112,3	212,6
400	79,6	130,5	240,1
600	90,9	148,6	267,6
800	102,3	166,7	295,1
1000	113,6	184,9	322,7
1200	125	203	350,2
1400	136,4	221,2	377,7
1600	147,7	239,3	405,2
1800	159,1	257,4	432,7
2000	170,4	275,6	460,3
2200	181,8	293,7	487,8
2400	193,2	311,9	515,3
2600	204,5	330	542,8
2800	245,9	348,1	570,3
3000	227,2	366,3	597,9
3200	238,6	284,4	625,4
3400	250	402,6	352,9
3600	261,3	420,7	680,4

Anexo C – Aprovação do projeto pela Comissão de Ética

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 08/12/2010, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0766/10**, intitulado: "**AVALIAÇÃO DA VASCULARIZAÇÃO RENAL FETAL EM GESTAÇÕES COM DOPPLERVELOCIMETRIA ANORMAL DE ARTÉRIAS UMBILICAIS E RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO INTRA-UTERINO: CORRELAÇÃO COM O PROGNÓSTICO PÓS-NATAL** " apresentado pelo Departamento de **OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Lisandra Stein Bernardes**

Pesquisador (a) Executante: **Giovana Farina Doro**

CAPPesq, 13 de Dezembro de 2010

Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão de
Ética para Análise de Projetos
de Pesquisa

Anexo D – Solicitação de inclusão da pesquisadora no projeto à Comissão de Ética

São Paulo, 12 de Setembro de 2012

Ilmo. Presidente
Comissão de Ética par Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Por meio do presente documento venho encaminhar a vossa senhoria relatório de andamento do projeto de pesquisa 0766/10, intitulado “Avaliação da vascularização renal fetal em gestações com dopplervelocimetria anormal de artérias umbilicais e restrição de crescimento intra-uterino: correlação com o prognóstico pós-natal ” para o qual solicito inclusão da pesquisadora executante Renata Montes Dourado, com a finalidade de dissertação de mestrado sob minha orientação, utilizando para tanto o seguinte objetivo, previsto no projeto inicial, “Estudar a relação entre vascularização placentária e os valores de dopplervelocimetria de territórios arterial e venoso fetal” e cujo título da dissertação será “Relação entre vascularização placentária e valores de dopplervelocimetria de territórios arterial e venoso fetal em fetos com restrição de crescimento fetal e alteração de Doppler”.

Informo ainda que a pesquisadora executante Giovana Farina Doro utilizará os demais objetivos em sua dissertação de mestrado e portanto para a mesma será mantido o título original do projeto

Atenciosamente,

Dra Lisandra Stein Bernardes
Pesquisadora responsável pelo projeto de pesquisa

Anexo E – Aprovação de inclusão da pesquisadora no projeto pela Comissão de Ética

CIAPP-269/10

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 0766/10

Título: AVALIAÇÃO DA VASCULARIZAÇÃO RENAL FETAL EM GESTAÇÕES COM DOPPLERVELOCIMETRIA ANORMAL DE ARTÉRIAS UMBILICAIS E RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO INTRA-UTERINO: CORRELAÇÃO COM O PROGNÓSTICO PÓS-NATAL

Pesquisador Responsável: Lisandra Stein Bernardes

Pesquisador Executante: Giovana Farina Doro

Departamento: OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU / TOMOU CIÊNCIA** na sessão datada de 03/10/2012, do(s) documento(s) abaixo mencionado(s):

•Carta datada de 12.09.12 - Relatório parcial e solicitação da pesquisadora executante Renata Montes Dourado no estudo, com a finalidade de mestrado

CAPPesq, 03 de Outubro de 2012

PROF. DR. ALFREDO JOSÉ MANSUR
Vice-Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar - CEP 05403-010 - São Paulo - SP
55 11 2961-7585 - 55 11 2961-6442 ramais 16, 17, 18 | marcia.cervilho@hc.fm.usp.br

Anexo F – Características dos casos avaliados

Caso	Patologia Materna	IG na avaliação (semanas)	PFE na Avaliação (gramas)	Classificação VP	Classificação IV	Classificação IV	Classificação IV/F	IG Nascimento (semanas)	Classificação do Peso de Nascimento	Classificação do Peso da Placenta
1	HAC, DHEG, DMG, Asma	26	610	N	N	< P10	< P10	30,57	P5	< P3
2	DHEG Grave	36,9	2237	< P10	< P10	< P10	< P10	37,14	P5	< P 3
3	HAC	31,1	814	N	< P10	< P10	< P10	32,86	< P3	< P 3
4	HAC, Miocardiopatia hipertensiva, MPO	36,7	1713	< P10	N	N	N	37,14	< P3	N
5	DM1, HAC, IRC	33,1	1598	< P10	N	N	< P10	35,86	< P3	< P 3
6	Asma	36,3	1815	N	N	N	N	37	< P3	< P 3
7	DHEG Grave	31,1	1126	< P10	< P10	< P10	< P10	31,1	P6	< P 3
8	HAC, DHEG	35,1	1604	N	< P10	< P10	< P10	35,57	< P3	N
9	HAC, IRC	30	1184	N	N	< P10	N	32,86	P9	< P 3
10	HAC, FR, Vasculite	23,7	256	< P10	N	N	N	23,86	<P3	< P 3
11	DM autoimune, DHEG grave	25,3	614	N	N	< P10	< P10	26,43	P7	
12	HAC, DHEG grave, Mau passado obstétrico	27,6	600	< P10	< P10	< P10	< P10	28,29	P5	< P 3
13	Trombofilia, DMG, HAC	30,6	1112	< P10	< P10	N	< P10	34,29	< P3	< P 3
14	Cardiopatia reumática, DHEG, MPO	33,6	1593	< P10	< P10	N	< P10	34,29	P5	< P 3
15	HAC, DHEG, DMG	35,1	1783	N	N	N	< P10	37	< P3	< P 3

continua

Anexo F – Características dos casos avaliados (conclusão)

Caso	Patologia Materna	IG na avaliação (semanas)	PFE na Avaliação (gramas)	Classificação VP	Classificação IV	Classificação IV	Classificação IVF	IG Nascimento (semanas)	Classificação do Peso de Nascimento	Classificação do Peso da Placenta
16	HAC, DHEG, IRC	30,4	1124	< P10	N	N	< P10	33,71	< P3	< P 3
17	HAC, DHEG, IRC, Asma	29,7	994	N	N	N	N	32,86	< P3	< P 3
18	HAC, DHEG, DMG	34,7	1428	N	< P10	N	< P10	37	< P3	< P 3
19	DHEG	26	596	< P10	< P10	N	< P10	27	P8	< P 3
20	HAC, DHEG	30	1218	< P10	< P10	< P10	< P10	33,43	P5	< P 3
21	HAC, DHEG	35,4	1497	< P10	< P10	N	< P10	35,43	< P3	< P 3
22	DHEG	26,1	468	< P10	N	< P10	< P10	29,86	< P3	< P 3
23	Cardiopatía reumática, DHEG	32,9	1140	< P10	< P10	N	< P10	34,29	< P3	< P 3
24	DHEG grave	34,3	1570	N	N	< P10	N	35,57	< P3	< P 3
25	HAC, LES, Nefropatia lúpica	26,9	842	< P10	N	< P10	< P10	28,86	P12	< P 10
26	Anemia falciforme, SB Talassemia, Hipotireoidismo	29,9	1024	N	N	< P10	N	30,14	P17	< P 10
27	DHEG, Plaquetopenia	36,9	1766	N	N	< P10	N	37	< P3	< P 10

IG: Idade gestacional; PFE: Peso fetal estimado; VP: Volume placentário, IV: Índice de Vascularização; IF: Índice de Fluxo; IVF: Índice de Vascularização e fluxo; N: Normal; P: percentil; < P3: abaixo do percentil 3; < P10: abaixo do percentil 10; HAC: Hipertensão Arterial Crônica; DHEG: Doença hipertensiva específica da gestação; MPO: Mau passado obstétrico, FR: Febre Reumática; DM1: Diabetes Mellitus tipo 1, DMG: Diabetes Mellitus Gestacional; IRC: Insuficiência Renal Crônica

9 REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

1. Garite TJ, Clark R, Thorp JA. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:481-7.
2. Savchev S, Figueras F, Cruz-Martinez R, Illa M, Botet F, Gratacos E. Estimated weight centile as a predictor of perinatal outcome in small-for-gestational-age pregnancies with normal fetal and maternal Doppler indices. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39:299-303.
3. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med.* 1999;340:1234-8.
4. Delisle H. [Foetal programming of nutrition-related chronic diseases]. *Sante.* 2002;12:56-63.
5. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ.* 1995;311:171-4.
6. Mayhew TM, Manwani R, Ohadike C, Wijesekara J, Baker PN. The placenta in pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: studies on exchange surface areas, diffusion distances and villous membrane diffusive conductances. *Placenta.* 2007;28:233-8.
7. Guimarães Filho HA, da Costa LL, Araújo Júnior E, Nardozza LM, Nowak PM, Moron AF, Mattar R, Pires CR. Placenta: angiogenesis and vascular assessment through three-dimensional power Doppler ultrasonography. *Arch Gynecol Obstet.* 2008;277:195-200.

8. Reynolds LP, Redmer DA. Utero-placental vascular development and placental function. *J Anim Sci.* 1995;73:1839-51.
9. Chen CP, Bajoria R, Aplin JD. Decreased vascularization and cell proliferation in placentas of intrauterine growth-restricted fetuses with abnormal umbilical artery flow velocity waveforms. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187:764-9.
10. Junaid TO, Brownbill P, Chalmers N, Johnstone ED, Aplin JD. Fetoplacental vascular alterations associated with fetal growth restriction. *Placenta.* 2014;35:808-15.
11. Krebs C, Macara LM, Leiser R, Bowman AW, Greer IA, Kingdom JC. Intrauterine growth restriction with absent end-diastolic flow velocity in the umbilical artery is associated with maldevelopment of the placental terminal villous tree. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175:1534-42.
12. Grannum PA, Berkowitz RL, Hobbins JC. The ultrasonic changes in the maturing placenta and their relation to fetal pulmonic maturity. *Am J Obstet Gynecol.* 1979;133:915-22.
13. Riccabona M, Nelson TR, Pretorius DH, Davidson TE. Distance and volume measurement using three-dimensional ultrasonography. *J Ultrasound Med.* 1995;14:881-6.
14. Hata T, Tanaka H, Noguchi J, Hata K. Three-dimensional ultrasound evaluation of the placenta. *Placenta.* 2011;32:105-15.
15. Merce LT, Barco MJ, Bau S. Reproducibility of the study of placental vascularization by three-dimensional power Doppler. *J Perinat Med.* 2004;32:228-33.

16. Merce LT, Barco MJ, Bau S, Kupesic S, Kurjak A. Assessment of placental vascularization by three-dimensional power Doppler "vascular biopsy" in normal pregnancies. *Croat Med J*. 2005;46:765-71.
17. Pretorius DH, Nelson TR, Baergen RN, Pai E, Cantrell C. Imaging of placental vasculature using three-dimensional ultrasound and color power Doppler: a preliminary study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12:45-9.
18. Kurjak A, Kupesic S, Kos M. Three-dimensional sonography for assessment of morphology and vascularization of the fetus and placenta. *J Soc Gynecol Investig*. 2002;9:186-202.
19. Hafner E, Philipp T, Schuchter K, Dillinger-Paller B, Philipp K, Bauer P. Second-trimester measurements of placental volume by three-dimensional ultrasound to predict small-for-gestational-age infants. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1998;12:97-102.
20. Metzenbauer M, Hafner E, Hoefinger D, Schuchter K, Philipp K. Associations between birth weight and placental volume in the first trimester. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2002;206:138-41.
21. Hafner E, Metzenbauer M, Hofinger D, Stonek F, Schuchter K, Waldhör T, Philipp K. Comparison between three-dimensional placental volume at 12 weeks and uterine artery impedance/notching at 22 weeks in screening for pregnancy-induced hypertension, pre-eclampsia and fetal growth restriction in a low-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;27:652-57.

-
22. Guiot C, Gaglioti P, Oberto M, Piccoli E, Rosato R, Todros T. Is three-dimensional power Doppler ultrasound useful in the assessment of placental perfusion in normal and growth-restricted pregnancies? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31:171-76.
 23. Noguchi J, Hata K, Tanaka H, Hata T. Placental vascular sonobiopsy using three-dimensional power doppler ultrasound in normal and growth restricted fetuses. *Placenta* 2009;30:391-97.
 24. Pomorski M, Zimmer M, Florjanski J, Michniewicz J, Wiatrowski A, Fuchs T, Milnerowicz-Nabzdyk E. Comparative analysis of placental vasculature and placental volume in normal and IUGR pregnancies with the use of three-dimensional Power Doppler. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285:331-7.
 25. Luria O, Barnea O, Shalev J, Barkat J, Kovo M, Golan A, Bar J. Two-dimensional and three-dimensional Doppler assessment of fetal growth restriction with different severity and onset. *Prenat Diagn.* 2012;32:1174-80.
 26. Artunc Ulkumen B, Pala HG, Uyar Y, Koyuncu FM, Bulbul Baytur Y. The alteration in placental volume and placental mean grey value in growth-restricted pregnancies assessed by 3D ultrasound (Growth Restriction & 3D Ultrasonography). *J Obstet Gynaecol.* 2015;35:447-50.
 27. Raine-Fenning NJ, Nordin NM, Ramnarine KV, Campbell BK, Clewes JS, Perkins A, Johnson IR. Evaluation of the effect of machine settings on quantitative three-dimensional power Doppler angiography: an in-vitro flow phantom experiment. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32: 551-9.

28. Martins WP, Raine-Fenning NJ, Ferriani RA, Nastri CO. Quantitative three-dimensional power Doppler angiography: a flow-free phantom experiment to evaluate the relationship between color gain, depth and signal artifact. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35:361-68.
29. de Paula CFS, Ruano R, Campos J, Zugaib M. Placental volumes measured by 3-dimensional ultrasonography in normal pregnancies from 12 to 40 weeks' gestation. *J Ultrasound Med.* 2008;27:1583-90.
30. de Paula CFS, Ruano R, Campos J, Zugaib M. Quantitative analysis of placental vasculature by three-dimensional power doppler ultrasonography in normal pregnancies from 12 to 40 weeks of gestation. *Placenta.* 2009;30:142-48.
31. de Almeida Pimenta EJ, Silva de Paula CF, Duarte Bonini Campos JA, Fox KA, Francisco R, Ruano R, Zugaib M. Three-dimensional sonographic assessment of placental volume and vascularization in pregnancies complicated by hypertensive disorders. *J Ultrasound Med.* 2014;33:483-91.
32. Hafner E, Schuchter K, van Leeuwen M, Metzenbauer M, Dillinger-Paller B, Philipp K. Three-dimensional sonographic volumetry of the placenta and the fetus between weeks 15 and 17 of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18:116-20.
33. Metzenbauer M, Hafner E, Hoefinger D, Schuchter K, Stangl G, Ogris E, Philipp K. Three-dimensional ultrasound measurement of the placental volume in early pregnancy: method and correlation with biochemical placenta parameters. *Placenta.* 2001;22:602-5.
34. Zalud I, Shaha S. Placental and spiral artery volume and gray-scale value assessment via 3-dimensional sonography in the second trimester. *J Clin Ultrasound.* 2007;35:504-8.

35. Nowak PM, Nardoza LM, Araujo Júnior E, Rolo LC, Moron AF. Comparison of placental volume in early pregnancy using multiplanar and VOCAL methods. *Placenta*. 2008;29:241-5.
36. Nardoza LM, Nowak PM, Araujo Júnior E, Guimarães Filho HA, Rolo LC, Torloni MR, Moron AF. Evaluation of placental volume at 7-10+6 weeks of pregnancy by 3D-sonography. *Placenta*. 2009;30:585-9.
37. Peralta CF, Cavoretto P, Csapo B, Falcon O, Nicolaides KH. Lung and heart volumes by three-dimensional ultrasound in normal fetuses at 12-32 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;27:128-33.
38. Pairleitner H, Steiner H, Hasenoehrl G, Staudach A. Three-dimensional power Doppler sonography: imaging and quantifying blood flow and vascularization. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1999;14:139-43.
39. Pomorski M, Zimmer M, Fuchs T, Florjanski J, Pomorska M, Tomialowicz M, Milnerowicz-Nabzdyk E. Quantitative assessment of placental vasculature and placental volume in normal pregnancies with the use of 3D Power Doppler. *Adv Med Sci*. 2014;59:23-7.
40. Yu CH, Chang CH, Ko HC, Chen WC, Chang FM. Assessment of placental fractional moving blood volume using quantitative three-dimensional power Doppler ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. 2003;29:19-23.
41. Zalud I, Shaha S. Evaluation of the utero-placental circulation by three-dimensional Doppler ultrasound in the second trimester of normal pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2007;20:299-305.

-
42. Guimarães HA, Araujo Júnior E, Mattar R, Da Costa LL, de Mello Júnior CF, Nardozza LM, Moron AF. Placental blood flow measured by three-dimensional power Doppler ultrasound at 26 to 35 weeks gestation in normal pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23:69-73.
 43. Hafner E, Metzenbauer M, Dillinger-Paller B, Hoefinger D, Schuchter K, Sommer-Wagner H, Philipp K. Correlation of first trimester placental volume and second trimester uterine artery Doppler flow. *Placenta.* 2001;22:729-34.
 44. Hafner E, Metzenbauer M, Höfing D, Munkel M, Gassner R, Schuchter K, Dillinger-Paller B, Philipp K. Placental growth from the first to the second trimester of pregnancy in SGA-foetuses and pre-eclamptic pregnancies compared to normal foetuses. *Placenta.* 2003; 24:336-42.
 45. Bertino E, Di Battista E, Bossi A, Pagliano M, Fabris C, Aicardi G, Milani S. Fetal growth velocity: kinetic, clinical, and biological aspects. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1996;74:F10-5.
 46. Hadlock FP. Sonographic estimation of fetal age and weight. *Radiol Clin North Am.* 1990;28:39-50.
 47. Shepard M, Filly RA. A standardized plane for biparietal diameter measurement. *J Ultrasound Med.* 1982;1:145-50.
 48. Hadlock FP, Kent WR, Loyd JL, Harrist RB, Deter RL, Park SK. An evaluation of two methods for measuring fetal head and body circumferences. *J Ultrasound Med.* 1982;1:359-60.

-
49. Abramowicz J, Jaffe R. Comparison between lateral and axial ultrasonic measurements of the fetal femur. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;159:921-2.
 50. Abramowicz JS, Warsof SL, Arrington J, Levy DL. Doppler analysis of the umbilical artery. The importance of choosing the placental end of the cord. *J Ultrasound Med.* 1989;8:219-21.
 51. Papageorgiou AT, Yu CK, Nicolaides KH. The role of uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18:383-96.
 52. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr.* 2013;13:59.
 53. Thompson JM, Irgens LM, Skjaerven R, Rasmussen S. Placenta weight percentile curves for singleton deliveries. *BJOG* 2007;114:715-20.
 54. Gynecologists ACOOA. ACOG Practice bulletin no. 134: fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2013;121:1122-33.
 55. Heinonen S, Taipale P, Saarikoski S. Weights of placentae from small-for-gestational age infants revisited. *Placenta* 2001;22:399-404.
 56. Pardi G, Marconi AM, Cetin I. Placental-fetal interrelationship in IUGR fetuses--a review. *Placenta.* 2002;23 Suppl A:S136-41.
 57. Kovo M, Schreiber L, Ben-Haroush A, Cohen G, Weiner E, Golan A, Bar J. The placental factor in early- and late-onset normotensive fetal growth restriction. *Placenta.* 2013;34:320-4.

-
58. Lai PK, Wang YA, Welsh AW. Reproducibility of regional placental vascularity/perfusion measurement using 3D power Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36:202-9.
 59. Negrini R, de Silva Bussamra LC, da Silva Valladão de Freitas L, Araújo Júnior E, Piatto S, Nardozza LM, Moron AF, Aoki T. Assessment of placental blood flow between 22 and 34 weeks of gestation by 3D-sonography power Doppler vascular indices. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;284:53-7.
 60. Martins WP, Lima JC, Welsh AW, Araujo Júnior E, Myague AH, Filho FM, Raine-Fenning NJ. Three-dimensional Doppler evaluation of single spherical samples from the placenta: intra- and interobserver reliability. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40:200-6.
 61. Wyatt SM, Kraus FT, Roh CR, Elchalal U, Nelson DM, Sadovsky Y. The correlation between sampling site and gene expression in the term human placenta. *Placenta.* 2005;26:372-9.
 62. Raine-Fenning NJ, Welsh AW, Jones NW, Bugg G. Methodological considerations for the correct application of quantitative three-dimensional power Doppler angiography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32:115-17.
 63. Schulten-Wijman M, Struijk PC, Brezinka C, De Jong N, Steegers EAP. Evaluation of volume vascularization index and flow index: a phantom study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32:560-64.
 64. Morel O, Pachy F, Chavatte-Palmer P, Bonneau M, Gayat E, Laigre P, Evain-Brion D, Tsatsaris V. Correlation between uteroplacental three-dimensional power Doppler indices and true uterine blood flow: evaluation in a pregnant sheep model. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36:635-40.

-
65. Lecarpentier E, Morel O, Tarrade A, Dahirel M, Bonneasu M, Gayat E, Evain-Brion D, Chavatte-Palmer P, Tsatsaris V. Quantification of utero-placental vascularization in a rabbit model of IUGR with three-dimensional power Doppler angiography. *Placenta*. 2012;33:769-75.
 66. Mitra SC, Seshan SV, Riachi LE. Placental vessel morphometry in growth retardation and increased resistance of the umbilical artery Doppler flow. *J Matern Fetal Med*. 2000;9:282-6.
 67. Hafner E, Metzenbauer M, Stümpflen I, Waldhör T, Philipp K. First trimester placental and myometrial blood perfusion measured by 3D power Doppler in normal and unfavourable outcome pregnancies. *Placenta*. 2010;31:756-63.
 68. Hafner E, Metzenbauer M, Stümpflen I, Waldhör T. Measurement of placental bed vascularization in the first trimester, using 3D-power-Doppler, for the detection of pregnancies at-risk for fetal and maternal complications. *Placenta*. 2013;34:892-8.
 69. Parra-Saavedra M, Crovetto F, Triunfo S, Savchev S, Peguero A, Nadal A, Gratacós E, Figueras F. Association of Doppler parameters with placental signs of underperfusion in late-onset small-for-gestational-age pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;44:330-7.
 70. Derwig IE, Akolekar R, Zelaya FO, Gowland PA, Barker GJ, Nicolaides KH. Association of placental volume measured by MRI and birth weight percentile. *J Magn Reson Imaging*. 2011;34:1125-30.

71. Derwig I, Lythgoe DJ, Barker GJ, Poon L, Gowland P, Yeung R, Zelaya F, Nicolaides K. Association of placental perfusion, as assessed by magnetic resonance imaging and uterine artery Doppler ultrasound, and its relationship to pregnancy outcome. *Placenta*. 2013;34:885-91.
72. Parra-Saavedra M, Crovetto F, Triunfo S, Savchev S, Peguero A, Nadal A, Parra G, Gratacos E, Figueras F. Placental findings in late-onset SGA births without Doppler signs of placental insufficiency. *Placenta*. 2013;34:1136-41.
73. Papageorghiou AT, Leslie K. Uterine artery Doppler in the prediction of adverse pregnancy outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007; 19:103-9.
74. Mari G, Picconi J. Doppler vascular changes in intrauterine growth restriction. *Semin Perinatol*. 2008;32:182-9.